



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

KORONER ATEROSKLEROZ VARLIĞI VE DERECEŚİ İLE PARATHORMON DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŐKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail BEYPINAR

Antalya, 2014



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

KORONER ATEROSKLEROZ VARLIĞI VE DERECE İLE PARATHORMON DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail BEYPINAR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2012.04.0103.006 Proje No ile desteklemiştir.

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları alanındaki uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarıma;

Bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı Prof.Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ'a ve istatistiklerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Prof.Dr. Mustafa Kemal BALCI'ya,

Klinik bilgi ve becerilerini bizden esirgemeyen kliniğimizin tüm uzman doktorlarına,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Kliniğimizde beraber emek harcadığımız tüm hemşire, sağlık personeli ve çalışanlarına,

En yoğun zamanlarda sonsuz sabır gösteren ve destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme

teşekkür eder ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parathormon	3
2.2. Parathormonun Etki Mekanizmaları	3
2.3. Parathormonun Etkileri	4
2.3.1. Kemikler üzerine etkisi	4
2.3.2. Kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu üzerine etkisi	4
2.3.3. Bağırsaklar üzerine etkisi	5
2.3.4. Böbrekler üzerine etkisi	5
2.4. D Vitamini	6
2.4.1. Tanımı	6
2.4.2. D vitamini kaynakları	6
2.4.3. D vitamini sentez ve metabolizması	6
2.4.4. D vitamininin vücuttaki etkileri	7
2.5. Ateroskleroz	10
2.5.1. Tanımı	10
2.5.2. İnsidansı ve prevalansı	11
2.5.3. Patofizyoloji ve plak oluşumu	12
2.5.4. Aterosklerozda risk faktörleri	13
2.5.5. Parathormon ve ateroskleroz	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hasta Seçimi	17
3.2. Gensini Skoru	18
3.3. İstatistiksel Analiz	19

4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ	31
7. ÖZET	32
8. ABSTRACT	33
9. KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
HDL-K	HDL kolesterol
LDL-K	LDL kolesterol
PHPT	Primer hiperparatiroidi
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon ilişkili peptid
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
SHPT	Sekonder hiperparatiroidi
1,25-OH D vitamini	1, 25 hidroksi D vitamini
25-OH D vitamini	25 hidroksi D vitamini

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. D vitaminin anti-hipertansif etki mekanizmaları	9
3.1. Hastaların tanıları ve alışkanlıklarının sayı ve yüzdeleri	17
3.2. Gensini Skoru	19
4.1. Hastaların değerleri	20
4.2. Spearman korelasyon analizine göre sonuçlar	21
4.3. Değişkenlerin KAH ile tek tek değerlendirilmesi	21
4.4. Değişkenlerin KAH ile birlikte değerlendirilmesi	21
4.5. Gensini skoru ile değişkenlerin Mann Whitney U ile değerlendirilmesi	21

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri	13
2.2. Damar düz kas hücrelerinin çeşitli uyarıların etkisi ile kondroblast yada osteoblast benzeri hücrelere dönüşüm süreci	16
4.1. 25-OH D vitamini düzeylerinin diabet tanısı olanlardaki düzeyleri 1-diabetik, 2-diabetik olmayan	22
4.2. PTH düzeylerinin HT tanısı olanlardaki düzeyleri 1-HT tanısı olan, 2-HT tanısı olmayan	22
4.3. HT tanısı olanlarda 25-OH D vitamini düzeyleri 1-HT tanısı olan 2-HT tanısı olmayan	23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parathormon (PTH) kemik ve mineral metabolizmasının bilinen major düzenleyicisidir. PTH'nun kemik metabolizması üzerinde çok güçlü etkisi vardır. Kemik üzerindeki etkileri ile serumda kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal kalmasını sağlar. Bu bilinen etkilerinin yanı sıra PTH'nun diğer dokular üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır ve birçok doku üzerinde reseptörleri saptanmıştır.

Yükselmiş PTH düzeylerinin kalp ve damar sistemi üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Primer hiperparatiroidi (PHPT) hastalarında damar sertliğinin arttığı (1,2), atardamar reaktivitesinin azaldığı (3), sol ventrikül hipertrofisine neden olduğu (4), mitral ve aort kapak kalsifikasyonlarının arttığı gösterilmiştir (5). Özellikle böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen sekonder hiperparatiroidi (SHPT) ve paratiroid adenomuna bağlı PHPT hastalarında aterosklerozun hızlandığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (7,8). PTH'nun bu etkisi başlıca endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ile olmakla beraber, glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) üzerinden de etki göstermektedir. RAGE reseptörü üzerinden protein kinaz A ve C aracılığı ile IL-6 sentezini uyardığı görülmüştür. Artmış IL-6 düzeylerine sekonder olarak artmış endotel hasarına sebep olduğu; ayrıca bu etkisine ek olarak nitrik oksit aracılığı ile vasküler kalsifikasyon ve aterosklerozda rol oynadığı düşünülmektedir (9). Yüksek PTH düzeyinin üremik kardiyomyopatiye rolü bilinmektedir (9,10). PTH'nun kardiyak dokuda fibroblast uyarımı yaparak miyokard fibrozisini arttırdığı bilinmektedir (11-14). Artmış PTH düzeylerine kronik maruziyet anormal enerji metabolizması ve azalmış kardiyak output ile ilişkilendirilmiş ve fare çalışmalarında kültüre kardiyomiyositlerin hipertrofisine sebep olmuştur (15,16). Bazı çalışmalarda böbrek hastalığı olmayanlarda PTH yüksekliği ile mortalite arasında ilişki kurulmuştur (17,18). Bunun yanı sıra PTH düzeyleri gibi D vitamini ile ilgili de kardiyovasküler mortalite arasında ilişki kurulan çalışmalar yapılmıştır. D vitamini düzeyleri ile ilgili akut miyokard infarktüsü arasında çelişkili çalışmalar mevcuttur (19,20). D vitamini düzeylerinin arteriyel tansiyon düzeylerinde etkili olduğu gösterilmiştir (21). PTH düzeyleri üzerine etkili olan, D vitamini ve kalsiyum replasmanı genel

olarak güvenli tedaviler olup, kardiyovasküler riski azaltabilmek için toplum bazlı kullanılabilir (17,19). PHPT hastalarında ise böbrek hastalıkları, metabolik bozukluklar ve hipertansiyon olmadan dahi kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir ve bunun PTH'nun direkt etkisi olduğu öne sürülmüştür (22,23). Yüksek PTH düzeyi ile ateroskleroz arasında bu kadar ilişki varken, koroner ateroskleroz varlığı ve derecesi ile PTH düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çok azdır. Çalışmamızda göğüs ağrısı ile kardiyoloji polikliniğine başvuran ve koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılan hastalarda PTH düzeyi ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parathormon

Parathormon paratiroid bezinden salgılanan, 84 aminoasitten oluşan 9500 daltonluk bir polipeptid hormondur. PTH'nun metabolik etkilerinden 1-29. ya da 1-34. amino asitler sorumlu olup, geriye kalan 50 amino asit periferik metabolizması ile ilişkilidir (24,25). PTH ilk olarak N-terminalinde 31 ekstra aminoasitle preproparathormon olarak sentez edilir. Bu yapı endoplazmik retikulum içerisinde birkaç dakika içinde 90 aminoasitli proparathormona hidrolize edilir, daha sonra bu yapı Golgi aygıtında PTH şekline dönüştürülür.

PTH'nun kanda intakt hali olduğu gibi gerek dolaşımında yıkılan gerekse direk paratiroidden salınan PTH parçaları vardır (26,27). PTH paratiroid bezinde depolanmaz ve sentezlendiği gibi salıverilir. PTH proksimal tübülde metabolize edilir ve böbrek yetersizliğinde intakt fraksiyonun plazma konsantrasyonu yükselir. PTH salınımının en önemli düzenleyicisi plazma kalsiyum konsantrasyonudur. Yüksek kalsiyum düzeylerinde PTH'nun hücre içi yıkımı artarken, salınımı azalır. Düşük kalsiyum düzeylerinde ise hücre içi yıkımı azalırken, salınımı artar (24). Yüksek fosfor düzeylerinin PTH sentezini ve salınımını post-transkripsiyonel etki ile arttırdığı bilinmektedir; bu etki kalsiyum ve D vitamininden bağımsızdır. 1-25 OH D2 vitamini PTH sentezini baskılar. D vitamini eksikliğinde ise PTH düzeyi yükselir (28,29). PTH sentezi aynı zamanda serum magnezyum düzeyi, kan pH'sı, β -adrenerjik uyarım, prostoglandinler ve histamin tarafından etkilenir.

2.2. Parathormon Etki Mekanizması

Paratiroid hormon reseptörü hem PTH'yı, hem de PTHrP (Paratiroid hormon ile ilişkili protein)'yı bağladığı için PTH/PTHrP reseptörü olarak adlandırılmıştır. PTH/PTHrP reseptörünün geni 3. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. PTH/PTHrP reseptörü G- protein reseptörleri süper ailesindendir. Bu reseptörlerin intrasellüler bağlantılarını G- proteini sağlamaktadır. G- proteinleri heterodimerik yapıda olup, α , β ve γ subunitelerinden meydana gelir.

İnaktif durumdaki α subunitesine GDP bağlıdır. PTH'nın reseptöre bağlanması ile G proteini GDP yerine GTP bağlar. Sonra α subunitesi, $\beta\gamma$ subunitelerinden ayrılarak $G_{s\alpha}$ stimule olur veya $G_{i\alpha}$ inhibisyonu gerçekleşir. Bundan sonra da adenil siklaz veya fosfolipaz C aktivasyonu başlar. Adenil siklaz stimülasyonu sonucunda oluşan c-AMP böbrekte PTH'nın fosfatürik ve kalsiyum tutucu etkilerini aynen göstermektedir. Şu halde c-AMP, PTH'nın 1- α hidroksilaz üzerine olan etkilerine aracılık etmektedir. Bu arada α subunitesinin GTPaz aktivitesine sahip olması nedeniyle GTP tekrar GDP'ye dönüşerek reseptörün aktivitesi sonlandırılır (30).

2.3. Parathormonun Etkileri

2.3.1. Kemikler üzerine etkisi

PTH kemikler üzerine yeniden yapılanmayı artırıcı bir etkiye sahiptir. Osteoblastların üzerinde bulunan reseptörleri sayesinde kemik yapımını artırırken osteoklastlar üzerinde direk uyarım yapacağı bir reseptörü yoktur. Osteoklast uyarımı PTH'nun uyardığı osteoblastlar üzerinden yapılır. Osteoklast sayısı ve aktiviteleri artırılarak kemik döngüsü hızlandırılır. Normokalsemik sağlıklı kişilerde döngü bu şekilde işlerken PTH düzeyinin anormal düzeylerde yüksek olması durumunda osteoklastik aktivite öne geçerek kemikte katabolik süreç hakim olur. PTH'nun bu etkisi iki bölümden oluşur. İlk etkisi osteositler tarafından 2-3 saat içinde gerçekleştirilir. İkinci ve daha güçlü aşama ise osteoklast sayı ve fonksiyonun arttığı bölümdür. Bu nedenle PHPT'li hastalarda idrarla kollajen yıkım ürünlerinde artış görülür (31).

2.3.2. Kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu üzerine etkisi

Bu sistem ekstrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyum miktarını dengelemede önemli bir sistemdir. PTH osteoklastik ve osteositik rezorpsiyonu artırarak kemikten kana kalsiyum geçişini sağlar. Bu sistemde PTH'nun yanında aktif D vitamini de rol alır (32,33).

2.3.3. Bağırsaklar üzerine etkisi

PTH'nun bağırsaklar üzerine direk bir etkisi bulunmazken, etkilerinin büyük çoğunluğu böbrekte aktif hale getirdiği D vitamini tarafından gerçekleştirilir. Bağırsaklardan kalsiyum Emilimi bu sayede artırılır. D vitamini eksikliğinde PTH'nun bağırsak üzerindeki etkilerinde kısıtlanma gözlenir (34,35). PTH böbreklerdeki etkisinin aksine bağırsaklarda kalsiyumun yanı sıra fosfat Emilimini de artırır.

2.3.4. Böbrekler üzerine etkisi

PTH'nun böbrek üzerinde birçok etkisi olmasına rağmen iki temel etkisi bulunur. Bunlardan ilki inaktif olarak dolaşımda bulunan D vitamininin PTH'nun fonksiyonunu artırdığı 1- α hidroksilaz enzimi tarafından aktif formu olan 1-25 OH D₂ vitaminine dönüştürülmesidir. İkinci önemli işlevi ise kalsiyum ve fosfor mekanizmasının düzenlenmesidir. Ultrafiltratta bulunan kalsiyumun %90'ı proksimal tübül ve Henle kulbunda Emilirken distal tübül PTH etkisine duyarlı olarak geri kalan bölümü dolaşıma geri çeker. PTH'nun bu etkileri kemik ve bağırsak üzerindeki etkilerine oranla hızlı olup, dakikalar içinde gerçekleşir. Kemik üzerindeki etkileri saatler, bağırsak üzerindeki etkileri ise günler içinde görülür (36). PTH böbreklerde fosfor atılımını artırır. Normal şartlarda fosforun %90-95'i aktif transport ile proksimal tübülden Emilirken; PTH etkisi altındaki böbrekte bu aktif taşıma gerçekleşemez ve fosfatürik etki ortaya çıkar. PTH bağırsak ve kemikteki etkileri ile serum fosfor düzeyini artırırken böbrekteki etkileri ile serum fosfor düzeyini düşürür. PTH proksimal tüpte fosfor Emiliminin yanı sıra sodyum potasyum ve bikarbonatında Emilimini inhibe eder ve proksimal tüp renal tübüler asidoza sebep olur. Fakat bu Emilim azalması hayatı tehdit edici bir metabolik bozukluğa yol açmaz. PTH'nun bu etkilerini ortaya koyabilmesi için magnezyuma ihtiyacı vardır; bu nedenle plazma magnezyum düzeyleri düşük kişilerde PTH'nun böbrek üzerindeki etkileri azalır. Bu etkilerinin yanı sıra PTH ürik asit klirensini azaltarak hiperürisemiye sebep olur. PHPT'li kişilerde hiperürisemi ve Gut hastalığı görülebilir.

2.4. D Vitamini

2.4.1. Tanımı

İnsan organizması için vitaminlerin önemi çok büyüktür. Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilmesi mümkün olmayan ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitaminidir (30). D vitamini daha çok bir hormon görevi görür. Besinle alınan öncülleri deride güneş ışığı ile D vitamini haline getirilir. Karaciğer ve böbrekte transformasyona uğrayarak aktif D vitamini halini alır. Yapısal olarak steroid türevi hormonlara benzemektedir (30). D vitamini hormonu sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (37).

2.4.2. D vitamini kaynakları

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak üretilmektedir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2 vitamini), hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Diyetle D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır. Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7-dehidrokolesterolden üretilmektedir. 7-dehidrokolesterolden güneş ışığı sayesinde dermis ve epidermisde kolekalsiferol (vitamin D3) üretilmektedir. Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D3 inaktif ürünlerine dönüştürülmektedir (38). Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile karaciğere taşınmaktadır. Karaciğerden venöz dolaşıma salınır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır.

2.4.3. D vitamini sentez ve metabolizması

D vitamini; 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 (7DHC) türeyen kolekalsiferoldur [D3 vitamini; 25-OH D3]. İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir (39,40).

1,25-OH D2 kalsiyum fosfor dengesini sağlamaktadır (41). D vitamini sentezinde 7-dehidroksikolesterolün ultraviyole B'ye maruz kalması ile previtamin D meydana gelir. D vitamini plazmada özgün bir protein olan D vitamini bağlayan protein ile depolanmak üzere dokulara ya da etkinleşmesi için karaciğere götürülür (42). D vitamini etkinleşmesinde ilk adım karaciğerde oluşan 25-hidroksilasyondur. 25 hidroksilasyonun ürünü olan 25-OH D dolaşımdaki asıl D vitamini türevidir (42). D vitamini etkinleşmesinin ikinci basamağı ise 1 α - hidroksilasyon işlemidir ve böbrekte meydana gelmektedir. Bu şekilde dolaşımdaki 25-OH D vitamini, aktif formu olan 1,25-OH D2 vitaminine dönüşmektedir (43). 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 1,25-OH D2 vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25-OH D2 vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmaktadır (44).

2.4.4. D vitamininin vücuttaki etkileri

D vitamini vücutta kalsiyum metabolizması başta olmak üzere birçok yerde görev almaktadır.

2.4.4.1. Kalsiyum metabolizması üzerine etkileri

D vitaminin kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri başlıklar halinde şu şekilde sıralanabilir:

- Barsaklarda 1,25(OH)₂ D vitamininin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.
- 1,25(OH)₂ D vitamininin kemik rezorbsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Olgun osteoklastlarda ne PTH, ne de 1,25(OH)₂ D vitamini reseptörü bulunur. Hem PTH, hem de 1,25(OH)₂ D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK (reseptor activator nucleus factor- Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür

osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatur osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

- 1,25(OH)₂ D vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (45,46).

2.4.4.2. Kardiyovasküler etkileri

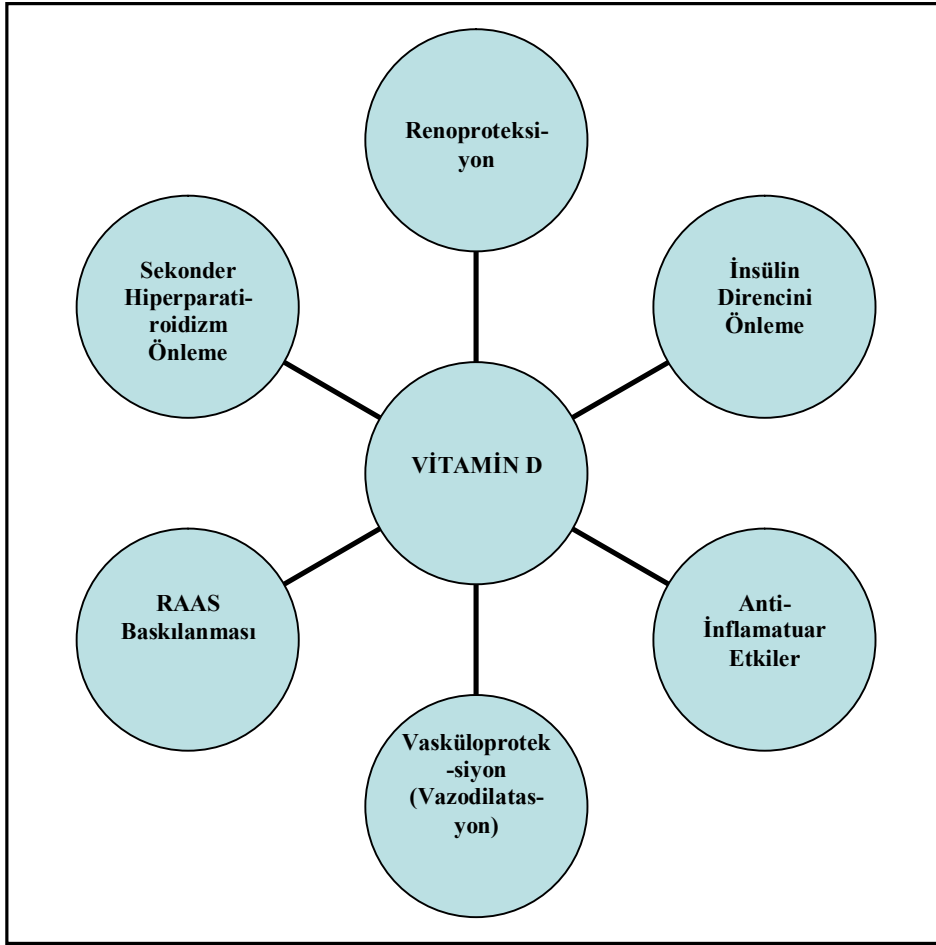
D vitamini eksikliğinde hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış görülmektedir (47,48). Bir çalışmada UV B radyasyona 3 ay, haftada 3 kere maruz kalan hipertansiyon hastalarında 25-OH D düzeylerinin yaklaşık olarak %180 oranında artmış olduğu, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerinde ise 6 mm Hg düşüş olduğu gösterilmiştir (49).

D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında %53 daha fazla geliştiği bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarıyla D vitamin yapımına etkisinin olduğunu düşündürmektedir (50,51).

D vitamini birçok mekanizma ile kan basıncı kontrolü sağlamaktadır. D vitamini eksikliğinde Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) aktive olur. Volüm ve elektrolit homeostazında önemli rol alan RAAS aktivasyonu, arteriyel hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden sentez edilen renin anjiyotensin II ve aldosteron sentezini uyarmaktadır. Direkt yoldan vazokonstriktör etkisiyle, indirekt yoldan su ve tuz tutulumuyla kan basıncını yükseltmektedir (52).

Bunun yanı sıra D vitamini diyabetik veya üremik hastalarda artan ileri glikasyon yıkım ürünlerinin zararlı etkilerine karşı endotelial hücreleri korumaktadır. D vitamini vasküloprotektif etkisini endotelial adezyon moleküllerini azaltarak, endotelial NOS aktivitesini arttırarak ve anti inflamatuvar etkisi vasıtasıyla ortaya koymaktadır. Bu bulgularla D vitamini eksikliği endotelial disfonksiyonla ilişkilidir (53,54). Bu etkisini hücre içi serbest kalsiyum miktarını azaltarak gerçekleştirdiği öne sürülmektedir (53). D vitaminin ateroskleroza önleme mekanizmaları Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. D vitamininin anti-hipertansif etki mekanizmaları.



2.4.4.3. Diğer etkileri

D vitamini vücutta birçok yerde reseptörü olan bir hormondur. Dolayısıyla birçok hastalık etyopatogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Buna yönelik birçok araştırma yapılmıştır.

Birçok çalışmada vitamin D eksikliğinde Tip1 Diyabet, Multipl Skleroz, Crohn hastalığı gibi birçok otoimmün hastalık riskinde artış olduğu gösterilmiştir (55,56). İnsan çalışmalarında, D vitamini eksikliğinin bozulmuş glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 25-OHD vitamini düzeylerinin glukoz toleransı, insülin duyarlılığı, beta hücre fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57,58). D vitamini yetersizliğinin insülin rezistansını arttırdığı, insülin üretimini azalttığı görülmüştür ve D vitamini yetersizliğinin metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir (59).

Otoimmün ve metabolik hastalıklar gibi enfeksiyon hastalıklarında da rol aldığı düşünülmektedir. Tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda D vitamini değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (60,61). Bunun yanında viral gribal enfeksiyon sıklığının D vitamini serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal enfeksiyonların arttığı bildirilmektedir (62).

İlginç olarak D vitamini transplantasyonda etkilerinin görülmesidir. Transplantasyon sonrası doku kabulünde D vitamini önemli yeri olduğu bildirilmektedir. Özellikle kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer ve barsak transplantasyonunda önemli yeri olduğu ve deney farelerinde yeni dokunun yaşamasını %10–30 oranında arttırdığı bildirilmektedir (63).

2.5. Ateroskleroz

2.5.1. Tanımı

Ateroskleroz, arterlerin duvarındaki tabakaların birisi veya tamamının dejeneratif patolojisi anlamına gelmektedir. Aterosklerozda arterlerin subintima tabakasında lipidler, kompleks karbonhidratlar, bazı kan türevi maddeleri, fibröz doku, kalsiyum gibi maddelerin lokal birikimlerinin oluşturduğu değişiklikler ile bunlara eşlik eden ortam değişikliklerinin birlikte ortaya çıkardığı patolojik bir durum söz konusudur (64,65).

Bu bulgular ışığında aterosklerozun kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtların aktivasyonuna bağlı olduğu düşüncesi doğmuştur. Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da, ateroskleroz patogenezi için “hasara yanıt” hipotezini öne sürmüşlerdir (66). Lipoprotein kaynaklı ve özellikle oksidatif olarak modifiye olmuş lipidlerin intimada birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (67). Bu durum diğer iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları sürekli travma ile engellendiği zaman skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum aterosklerotik plakların gerilemek yerine neden büyümeye devam ettiklerini açıklayabilir.

Arteriyosklerozun 3 tipi mevcut olup, bunlar şu şekilde sınıflandırılmışlardır;

1. En önemli tip, sıklıkla santralde lipidden zengin çekirdek içeren intimal yağlı fibröz plak formasyonu ile karakterli aterosklerozisdir.
2. İkinci morfolojik form, müküler arterlerin mediyasında kalsifikasyonla karakterli Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozisidir. Genellikle 50 yaşın üstündeki kişilerde orta çaplı müküler arterlerde rastlanır. Lezyonlar damar lümenine etki etmez.
3. Üçüncü tip, küçük arter ve arteriyollerin hastalığıdır (arteriyosklerozis). Küçük damar sklerozisi en sık hipertansiyon ve diyabetes mellitus ile birlikte. Hyalen ve hiperplastik olmak üzere iki anatomik varyantı vardır.

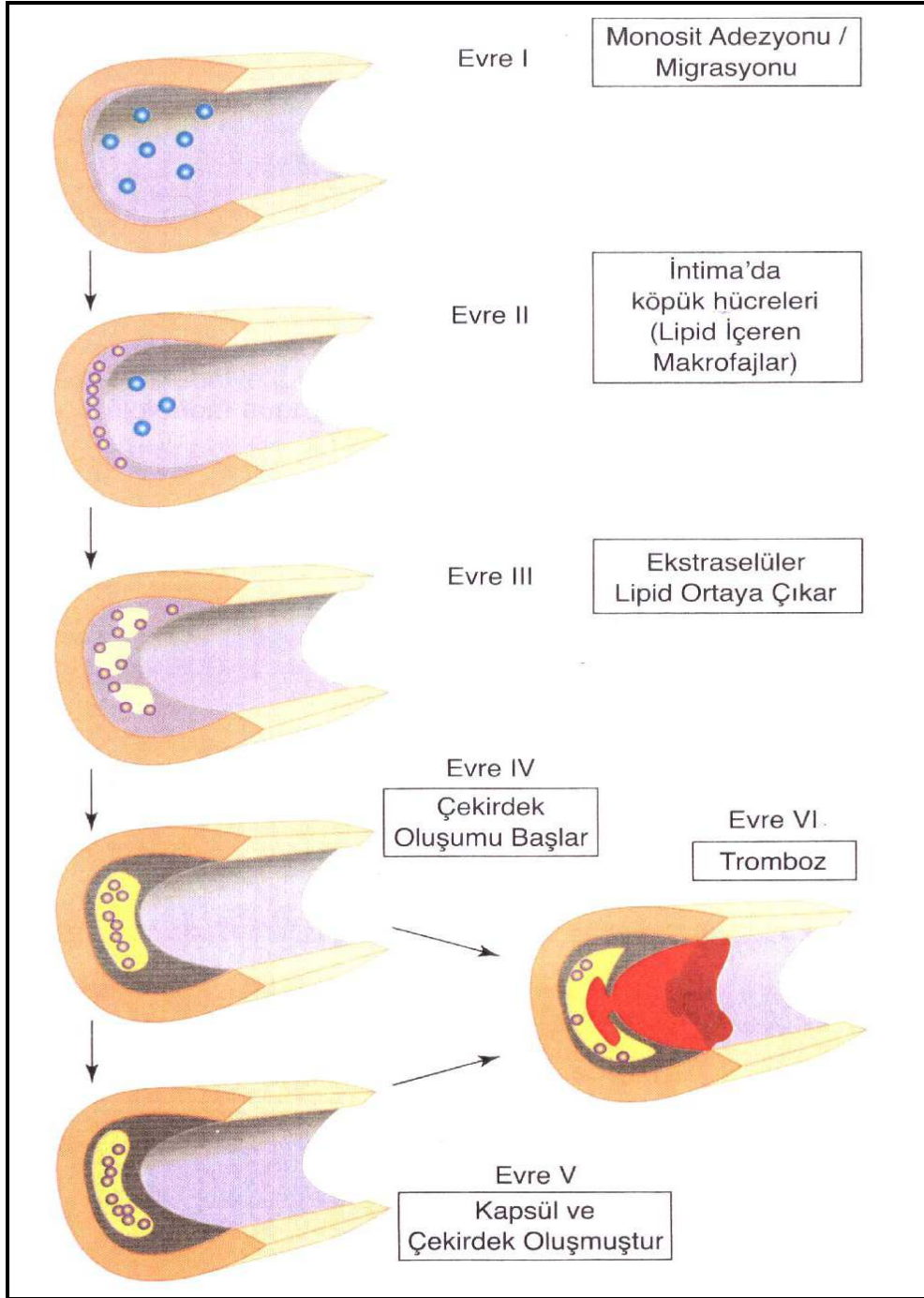
Aterosklerozun bu şekilde alt tiplere ayrılmasında gelişim mekanizması önemlidir; bundan dolayı belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskiden düşünüldüğü gibi kaçınılmaz dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (68).

2.5.2. İnsidansı ve prevalansı

Her yıl yaklaşık 4 milyon Avrupalı kardiyovasküler hastalıklar ve onun komplikasyonları (Koroner arter hastalıkları, miyokard enfarktüsü, stroke, venöz tromboz) yüzünden ölmektedir. Meydana gelen ölüm olaylarının %46'sından kardiyovasküler hastalıklar sorumludur. Aterotromboz toplumda en sık rastlanan kardiyovasküler hastalık olup, aynı zamanda en fazla sakatlanmaya ve ölüme yol açan hastalıktır. Ana belirtilerini koroner arter hastalıkları ve iskemik felç olarak yapar. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki ölümlerin üçte birinden sorumludur. ABD ve Avrupa'da (17 Batı Avrupa ülkesinde) yıllık miyokard infarktüs insidansı (yeni olgu/yılda) 2.1 milyondur. Ancak aterotrombotik olaylara bağlı gelişen komplikasyonlar bir bölgeden bir bölgeye değişmektedir. Tıkalı miyokard olaylarının ABD'de (350 yeni olgu/100.000/yıl) diğer Avrupa ülkelerine (Fransa; 150 olgu; İtalya 150 olgu; İngiltere 250 olgu/100.000 popülasyon/yılda) göre insidansı daha fazladır (64).

2.5.3. Patofizyoloji ve plak oluşumu

Aterogenez arter endotelinin zedelenmesi ile başlar. Endotel damar iç yüzeyinde tek sıra halindedir, kana geçirgen değildir, pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları vardır ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynar (69-72). Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdadır. Ancak bütün risk faktörleri oksidatif stres, mekanik, hemodinamik şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozarak bu mekanizmayı ortadan kaldırır (70,73). Patofizyolojide en önemli unsur kronik veya tekrarlanan endotel hasarıdır. Dolaşımda bulunan endotoksinler, anoksia, karbonmonoksit veya sigaranın diğer ürünleri, virüsler, homosistein gibi spesifik endoteliotoksinler endotel hasarı oluşturabilir. Fakat bu hasarda asıl önemli unsurların hemodinamik bozukluklar ve hiperkolesterolemi olduğu düşünülmektedir. Damar üzerindeki stres ve türbülant akım endotel geçirgenliğini ve hücre yıkımını artırmakta olup, LDL kolesterol (LDL-K) endositozuna neden olmaktadır. Plakların daha çok damarların ağızlarında, dallanma bölgelerinde ve desendan aorta ve abdominal aortanın posterior duvarında olması bunu desteklemektedir. Aterojenik prosesin önemli bir faktörü de LDL-K'ün oksidatif modifikasyonudur. Okside olmuş LDL-K endotel hücrelerine toksik olup, endotel hasarı oluşturur. Okside olmuş LDL-K monositler için kemotaktiktir ve makrofajları immobilize eder. Böylece bu hücreler aterom formasyonun olduğu bölgede toplanmış olur. Bunlara ek olarak makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından daha kolay alınır (74). Monositler öncelikle arteriyel intima'ya toplanırlar, lipidleri fagosite edip, köpük hücresi veya lipid yüklü makrofajlar olurlar. LDL-K reseptörünün bazı tipleri çöpcü reseptörleri olarak bilinir, bunlar aşırı lipid alımı ile köpük hücre oluşumuna aracılık ederler. Uzun süreli çalışmalar, bu reseptörlerin “scavenger receptor-A” ailesine ait olduğunu göstermiştir. Bu yüzey molekülleri doğal lipoproteinlerden çok modifiye olanlarla bağlanmayı tercih eder. Fonksiyonel scavenger receptor-A bulunmayan, mutasyonlu, ateroskleroz eğilimli farelerde, fonksiyonel scavenger receptor-A bulunanlara göre daha az miktarda aşırı yağlı lezyon oluşumu görülür (75). Aterosklerozun gelişim süreci ve evreleri Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri. Şemada hem evrenin derecesi, hem de her evrede rol oynayan faktörler yer almaktadır.

2.5.4. Aterosklerozda risk faktörleri

-Yaş: Dominant bir risk faktörüdür. Plakların oluşumu çocukluk çağında başlamakla beraber, hastalığın 40 yaşından sonra genellikle ortaya çıkması bunu gösterir. 40 yaş ile 60 yaş arasında miyokard infarktüs riski 5 kat artış göstermektedir (76).

-Cinsiyet: Erkeklerde kadınlara göre kardiyovasküler olaylar belirgin fazla görülür. Menopoz öncesi kadınlarda erkeklere göre miyokard infarktüsüne bağlı mortalite riski 5'te 1 oranında daha azdır. Menopoz sonrası 7. ve 8. dekatlarda erkekler ve kadınlar arasındaki kardiyovasküler olay insidansı eşitlenir (77).

-Ailesel yatkınlık: Bazı ailevi olgulardaki risk faktörleri hipertansiyon ve diyabet gibi ateroskleroza eşlik eden hastalıklarken, bazı olgularda ise lipid metabolizma bozukluğuna sebep olan genetik mutasyonlardır. Hiperlipidemi tüm dünyada major bir risk faktörü kabul edilirken bunun temel basamağını ise hiperkolesterolemi oluşturur. Hipertriglisemi de ateroskleroza rol oynayabilir.

Hiperkolesteroleminin ateroskleroza rol oynadığını gösteren kanıtlara bakılacak olursa şunlar sıralanabilir; hayvan modellerinde yüksek kolesterolli diyet insandakine benzer aterom plakları oluşturur. Aterom plakları incelendiğinde yapısında majör olarak kolesterol esterleri bulunurken, yağ asitleri daha az oranda saptanır. Yapılan gözlemsel çalışmalarda serum total kolesterol ve LDL-K düzeyleri ile aterosklerotik olaylar arasında pozitif bir korelasyon saptanmış olup, total kolesterol düzeyi 150 mg/dl altında olan olgularda aterosklerotik olaylar daha nadir saptanmıştır. Bunun yanı sıra serum kolesterol düzeyi düşürülen olgularda aterosklerotik plakların ilerlemediği ve belirli bir oranda gerilediği saptanmıştır (77).

HDL kolesterol (HDL-K) ise aterojenik kolesterolün tam tersi olarak kolesterol esterlerini aterom plağından alarak karaciğere taşır ve safra yollarından atılımını sağlar. HDL2 ve HDL3 düzeyi ile iskemik kalp hastalıkları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Egzersiz ve orta düzeyde etanol tüketimi HDL-K düzeyini artırırken, sigara ve obezite HDL-K düzeyini düşürerek ateroskleroza katkıda bulunur (77).

Hipertansiyon ateroskleroz için tüm yaşlarda bir risk faktörü iken, 45 yaşından sonra hiperkolesterolemi kadar önem arzeder. Diastolik kan basıncı yüksekliği sistolik kan basıncı yüksekliğine göre koroner olaylarda daha etkilidir (77).

Sigara tüm kardiyovasküler olaylar açısından majör bir risk faktörüdür. Günde 1 adet sigara içimi ile kardiyovasküler mortalitede %200'e kadar artış

görülebilir (77).

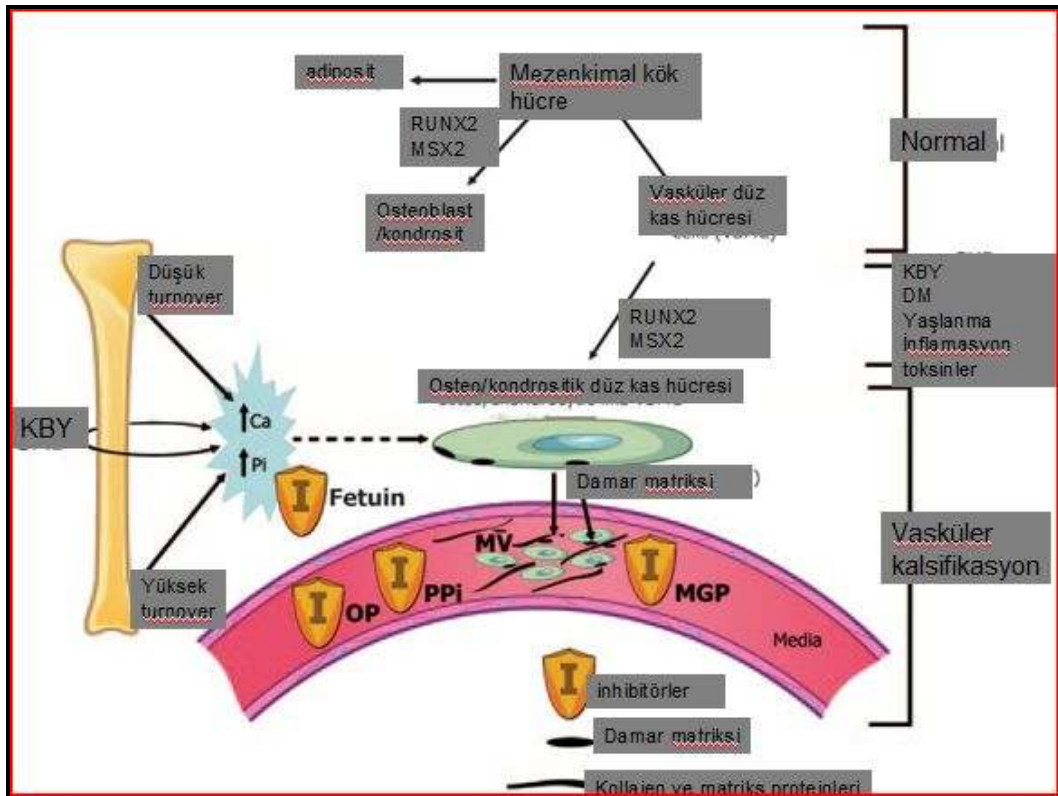
Diabetes mellitus hiperlipidemiği indükleyerek kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur. Bunun yanı sıra protein glikolizasyonuna sekonder endotel yapısının bozulması da önemli bir faktördür. Miyokard infarktüsü diabetiklerde diabetik olmayanlara göre 2 kat fazla görülmektedir.

Diğer risk faktörleri daha az önem göstermekle beraber, etkileri tam olarak kanıtlanamıştır. Hiperürisemi, oral kontraseptif kullanımı ve fiziksel inaktivite bunlardan birkaçıdır (77).

2.5.5. Parathormon ve ateroskleroz

Primer hiperparatiroidi (PHPT) hastalarında damar sertliğinin arttığı gösterilmiştir (1,2). Buna ek olarak atardamar reaktivitesinin azaldığı ve sol ventrikül hipertrofisine neden olduğu bilinmektedir (3,4). Mitral ve aort kapak kalsifikasyonlarının artması ise PTH yükseliğinin getirdiği hiperkalseminin bir sonucu olarak görülmüştür (5). Özellikle böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen SHPT ve paratiroid adenomuna bağlı PHPT hastalarında aterosklerozun hızlandığı çalışmalarla gösterilmiştir (5,10). Ateroskleroz patogeneğinde hücre ve mineral depolanmasının görülmesi PTH ve kalsiyum düzeylerinin aterosklerozda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. PTH'nun bu etkisinin endotelial hücrelerde RAGE reseptörü üzerinden olduğu, protein kinaz A ve C aracılığı ile IL-6 sentezini uyardığı görülmüştür. Ayrıca bu etkilerine ek olarak nitrik oksit aracılığı ile vasküler kalsifikasyon ve aterosklerozda rol oynadığı düşünülmektedir (6). Bu mineral depolanması özellikle arter duvarının intima ve medial tabakasında kalsiyum birikimi şeklinde görülür. Bunun yanı sıra arter duvarının media tabakasında bulunan düz kas hücrelerinin çeşitli uyarıların etkisi ile kondroblast ya da osteoblast benzeri hücrelere dönüşebildikleri gösterilmiştir. Bu mekanizma Şekil 2.2'de açıklanmıştır. İntimal ve medial kalsifikasyonu olanlarda ise kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bilinmektedir (78,79). PHPT tanısı olan kişilerin hipertansif oldukları yapılan çalışmalarda görülmüş olup, operasyon ile PTH düzeyleri normale döndürülse bile hastaların çoğunda kan basıncında düşüş gözlenmediği görülmüştür. Bunun ise arterial kalsifikasyon ve sertlikle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (2). Vasküler kalsifikasyonun artışı

koroner arter hastalığı tetkiklerinde X ışını bazlı tomografik incelemelerin de temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Aşırı PTH ve PTH tarafından aktive edilen yolların üremik kardiyomiyopatide rolü bilinmektedir (7,8). Bu etkilerinden bağımsız olarak PTH'nun kardiak dokuda fibroblast uyarımı yaparak miyokard fibrozisini uyardığı ve bu sayede sol ventrikül hipertrofisi yaptığı gösterilmiştir (11-14). Artmış PTH düzeylerine kronik maruziyet anormal enerji metabolizması ve azalmış kardiak output ile ilişkilendirilmiş ve fare çalışmalarında kültüre kardiyomiyositlerin hipertrofisine sebep olmuştur (15,16). PHPT hastalarında ise böbrek hastalıkları, metabolik bozukluklar ve hipertansiyon olmadan dahi kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir, bunun PTH'nun direkt etkisi olduğu öne sürülmüştür (23). Sadece birkaç çalışma böbrek hastalığı olmayanlarda PTH yüksekliği ile mortalite arasında ilişki kurmuştur (17,18).



Şekil 2.2. Damar düz kas hücrelerinin çeşitli uyarıların etkisi ile kondroblast yada osteoblast benzeri hücrelere dönüşüm süreci (Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease Sharon M. Moe and Neal X. Chen, 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza alınacak hastalar kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran ve elektif koroner anjiyografi kararı verilen kişiler arasından rastgele seçildi. Hastaların son 1 ay içinde yapılmış olan tetkikleri taranarak kreatinin ve tiroid fonksiyon testi anormallikleri olanlar kalsiyum metabolizmasında değişikliklere sebep olabileceği için dışlandı. Anjiyografi işleminden önce rutin yapılan tetkikleri taranarak kreatinin, LDL-K, trigliserid (TG), hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri kaydedildi. Detaylı ilaç ve hastalık anemnezleri sorgulanarak kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanan (diüretik, kalsiyum, D vitaminin preperatları, kortikosteroidler, bifosfonat) ve hastalığı olan (PHPT, SHPT, hipotiroidi, hipertiroidi, Cushing hastalığı, adrenal yetmezlik, sarkoidoz, feokromasitoma, malignite) kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların varolan ateroskleroz ile ilişkili olabilecek hastalıkları (diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi), ilaçları (anti-hipertansifler, anti-lipidemikler, anti-diabetikler) ve alışkanlıkları (sigara içimi ve alkol tüketimi) kayıt altına alındı.

Çalışmamıza 42'si erkek, 35'i kadın toplam 77 kişi alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 35 ile 78 arasında değişirken, ortalama yaşları 58'di. Bu kişilerin %40,9'u diabet, %45,5'i hipertansiyon, %40,3'ü ise hiperlipidemi tanısına sahipti. Hastaların %37,2'si sigara içiyorken, düzenli alkol kullanım oranı %2,6 idi. Çalışmaya alınan kadınların %60'ı menapozda girmişti. Tablo 3.1'de bu veriler görülmektedir.

Tablo 3.1. Hastaların tanıları ve alışkanlıklarının sayı ve yüzdeleri.

	Var (%)	Yok (%)
Diabet	40,9	59,1
Hipertansiyon	45,5	54,5
Hiperlipidemi	40,3	59,7
Sigara	37,2	62,8
Alkol	2,6	97,4
Menapoz	60	40

Kan örnekleri anjiografiden 1 saat önce en az 8 saatlik açlığı takiben alındı. Örnekler alınırken hemolizi önlemek amacıyla turnike kullanılmadı. Alınan örnekler santrifüj sonrası -80°C’de saklanarak hepsi beraber çalışıldı. Serum örneklerinden intakt PTH, 25-OH D3 vitamini, kalsiyum, fosfor ve albümin düzeyleri ölçüldü [Albumin düzeyi, bromkresol yeşili (BCG) yöntemi; PTH ve 25-OH Vitamin D3 elektrokemilüminesans immünassay (ECLIA) yöntemi; Serum Fosfor Düzeyi fosfomolibdat kolorimetrik metod, serum kalsiyum düzeyi ise o-kresoltalein endpoint kolorimetrik metod ile Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü].

Hasta alımının tamamlanmasının ardından hastaların anjiyografi görüntüleri hastaların durumlarından haberdar olmayan tek bir kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Koroner arter hastalığının derecesi Gensini skoru ile hesaplanmıştır. Gensini skoru 20 ve altında olan hastalar da koroner arter hastalığı olmadığı, Gensini skoru 20’nin üzerinde olan hastalarda ise koroner arter hastalığı varlığı kabul edilmiştir.

3.2. Gensini Skoru

Gensini skoru koroner arter hastalığının derecelendirilmesi için kullanılan bir skorlama sistemidir. Bu skorlamaya göre lümen çapında %0-24 daralma 1, %25-49 daralma 2, %50-74 daralma 4, %75-89 daralma 8, %90-99 daralma ile beraber antegrad akım bulunması 16, total oklüzyon ise 32 puan olarak hesaplandı. Eğer aynı koroner arterde birden fazla lezyon var ise en yüksek puan 32 olacak şekilde hesaplandı. 2 mm çapından geniş yan dallarda hesaplama yapıldıktan sonra bulunan değer yarısı skora eklendi. Gensini skoru Tablo 3.2’de ayrıntılı biçimde gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Gensini Skoru.

Lümen darlığı	Skor	Çarpım faktörü
%0-25		
%26-50	2	
%51-75	4	
%76-90	8	
%91-99	16	
%100	32	
Sol ana koroner arter		5
Sol anterior inen arter		
Proksimal segment		2,5
Orta segment		1,5
Apikal segment		1
1. diagonal		1
2. diagonal		0,5
Sirkumfleks arter		
Proksimal segment		2,5 (3,5)*
Orta segment		1 (2)*
Distal segment		1 (2)*
Obtus marginal dal		1
Posterolateral dal		0,5
Sağ koroner arter		
Proksimal segment		1
Orta segment		1
Distal segment		1
Posterior inen arter		1

*Sirkumfleks arter dominant ise çarpım faktörü için parantez içindeki değer kullanılır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS 13.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler için Spearman korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı. Dağılımı düzgün olmayan veriler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. p değeri < 0,05 ise anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastaların anjiyografi öncesi kreatinin, LDL-K, trigliserid, HbA1c, PTH, 25-OH D vitamini, kalsiyum fosfor ve albümin değerleri ile koroner anjiyografi sonuçları Tablo 4.1’de görülmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların değerleri.

	Hasta sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama
Kreatinin (mg/dl)	77	0,4	1,2	0,81
LDL-K (mg/dl)	69	56	295	124
Trigliserid (mg/dl)	67	37	397	144
A1c (%)	42	4,3	8,7	6,1
Kalsiyum (mg/dl)	77	7,2	10,9	9,5
Fosfor (mg/dl)	77	2,3	4,8	3,4
Albümin (g/dl)	77	3,4	5,7	5,0
D vit (ng/dl)	77	3	50	20,5
İnt. PTH (pg/dl)	77	19,6	161,2	51,4
Gensini	77	0	77	17,9

Gensini skoru hesaplanan hastaların %62’sinin (48 hasta) skorları 20’nin altında saptanırken, %38’inin (29 hasta) 20’nin üzerinde skoru mevcuttu. Gensini skoru 20’nin altında olan grubun ortalama skoru 5,08 iken, Gensini skoru 20’nin üzerinde olan grubun ortalama skoru ise 39,2 idi.

Hastaların Gensini skorları ile PTH düzeyleri Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.2).

Gensini skoru 20’nin altında ve 20’nin üzerinde olarak iki gruba ayrılan hastalarda Lojistik regresyon analizi ile değişkenler tek tek incelendiğinde Gensini skorları ile 25-OH D3 düzeyi ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.3). Yine Lojistik regresyon analizi ile Gensini skoru açısından tüm bileşenler birlikte değerlendirildiğinde PTH, 25-OH D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.4). Ayrıca koroner arter hastalığı ile kalsiyum, fosfor, PTH ve 25-OH D vitamini düzeyleri tek tek Mann Whitney U testi ile değerlendirildi; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 4.2. Spearman korelasyon analizine göre sonuçlar.

	Gensini skoru
PTH	p=0,09

Tablo 4.3. Değişkenlerin KAH ile tek tek değerlendirilmesi.

	p değeri
PTH	,510
25-OH D vitamini	<u>,019</u>
Kalsiyum	<u>,003</u>
Fosfor	,311
Hipertansiyon	<u>,022</u>
Hiperlipidemi	<u>,027</u>
Diabetes Mellitus	,561
LDL-K	,42
Trigliserid	,65

Tablo 4.4. Değişkenlerin KAH ile birlikte değerlendirilmesi.

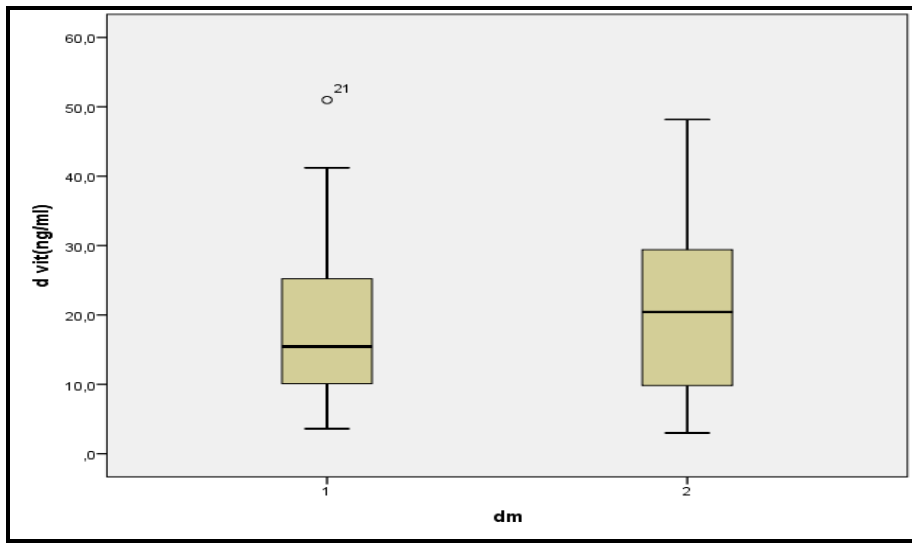
	<i>p değeri</i>
PTH	1,000
25-OH D vitamini	,999
Kalsiyum	,998
Fosfor	,999
Hipertansiyon	1,000
Hiperlipidemi	,999
Diabetes Mellitus	,999
LDL-K	1,000
Trigliserid	,999

Tablo 4.5. Gensini skoru ile değişkenlerin Mann Whitney U ile değerlendirilmesi.

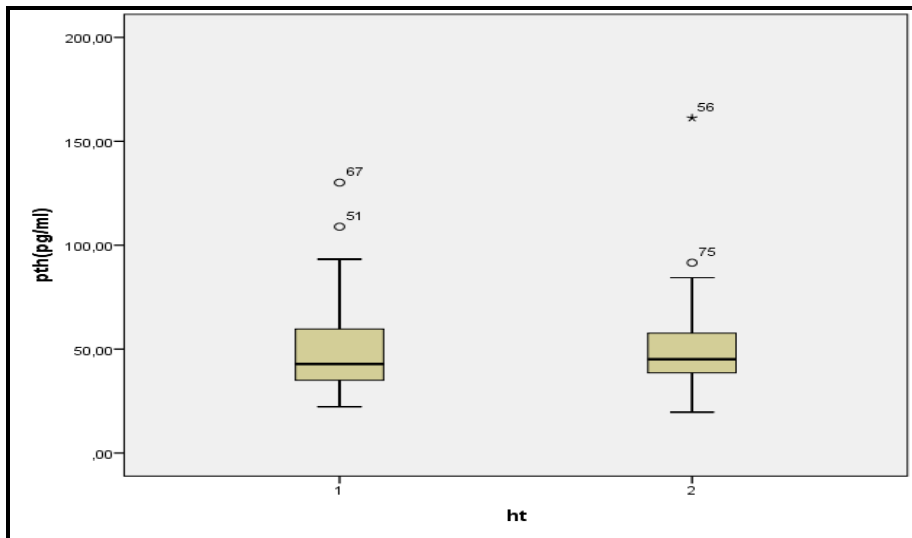
	<i>p değeri</i>
PTH	,15
25-OH D vitamini	,11
Kalsiyum	,42
Fosfor	,68

Ayrıca Gensini skoru ve PTH düzeyleri 3 tertile bölünerek bu gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. PTH tertillerinin Gensini skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,51$). Gensini skorları tertile bölündüğünde 2. tertil ile 3. tertil arasında anlamlı bir fark elde edildi. 3. tertilin 2. tertile göre PTH düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,018$).

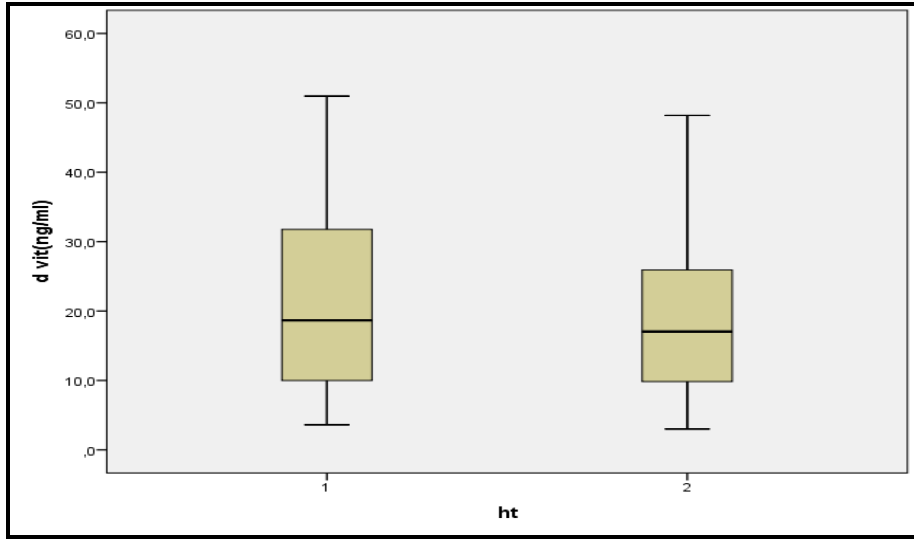
Çalışmada ek olarak hipertasyon ve diabetes tanısını olan ve olmayan grupların PTH ve 25-OH D vitamini düzeyleri karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4.1, 4.2 ve Şekil 4.3).



Şekil 4.1. 25-OH D vitamini düzeylerinin diabetes tanısı olanlardaki düzeyleri 1-diabetik, 2-diabetik olmayan.



Şekil 4.2. PTH düzeylerinin HT tanısı olanlardaki düzeyleri 1-HT tanısı olan, 2-HT tanısı olmayan.



Şekil 4.3. HT tanısı olanlarda 25-OH D vitamini düzeyleri 1-HT tanısı olan 2-HT tanısı olmayan.

Sonuç olarak KAH arter hastalığı ile PTH, kalsiyum, fosfor ve 25-OH D vitamini arasında ilişki kurulmamıştır. Gensini skorlarının 2. ve 3. tertilleri arasında PTH düzeyleri yönünden negatif bir ilişki saptanmıştır ($p=0,17$).

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı ile PTH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar eskiye dayanmaktadır ve uzun süredir kesin bir sonuç elde edilememiştir. Bu nedenle hala geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PHPT tanısı konulan hastaların bir kısmı mevcut operasyon kriterlerini karşılamadıkları için takip edilmektedir. Bu grupta PTH yüksekliğine sekonder kardiyovasküler risk artışı olabilir. Günümüzde Dünyada en önemli ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıkların oluşturması ve kalsiyum ve 25-OH D vitamini tedavilerinin toplumda yaygın kullanımı bu konunun önemini artırmaktadır.

PTH'un kandaki hem yüksek, hem de düşük düzeyleri ile ateroskleroza zemin hazırlayabilir. Buna örnek olarak PTH'un kanda düşük saptandığı adinamik kemik hastalığı olan kişilerde görülen artmış ateroskleroz gösterilebilir (80). Shanan ve ark yaptığı çalışmada adinamik kemik hastalığı olan kişilerde artmış vasküler kalsifikasyon gösterilmiştir (80). PTH'nun ateroskleroza karşı koruyucu etkisini K vitamini, fetuin-A ve matriks gla protein ile beraber çalışarak yaptığı düşünülmektedir (80). Bu etkilerinin yanı sıra PTH'un kandaki seviyelerinin yükseldiği durumlarda da aterosklerozun hızlandığı bilinmektedir (81,82). PTH seviyesi ile 25-OH D vitamini düzeyleri arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Düşük 25-OH D vitamini düzeyleri PTH sentez ve salınımını uyarmaktadır. PTH kalp ve damarlar üzerindeki etkisini 25-OH D vitamini üzerinden gösterebileceğine dair de görüşler bulunmaktadır. Çalışmalarda düşük 25-OH D vitamini düzeyinin kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkisi olabileceğine dair sonuçlar bildirilmektedir. Vitamin D eksikliğinin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkinleştirerek hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisine neden olduğu gösterilmiştir (44). Kronik 25-OH D vitamini düşüklüğü SHPT'ye yol açarak kalp ve damar sistemi üzerine olumsuz etkiler oluşturmaktadır (49). Bu konuda yapılan geniş bir epidemiyolojik çalışma olan Tromso araştırmasında serum PTH düzeylerinin normal aralıklar arasında bile olsa koroner arter hastalığı açısından prediktif bir değeri olduğu, serum PTH değeri üst sınıra yakın olan kişilerin diğer gruplara göre kadınlarda 1.67, erkeklerde 1.78 rölatif risk artışına

sebebi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastaların yaş, vücut kütle indeksi ve sistolik kan basıncı ile PTH düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, serum kalsiyum düzeyleri ve diyetel kalsiyum miktarı arasında negatif bir korelasyon görülmüştür. Bu çalışmada 25-OH D vitamini düzeyleri ile koroner arter hastalığı ile bir ilişki kurulamamış, fakat düşük 25-OH D vitamini düzeylerinin yüksek PTH düzeyine sebep olarak bir epifenomen oluşturabileceği düşünülmüştür (19). Buna benzer olarak Scragg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut miyokard infarktüsü ile 25-OH D vitamini düzeylerinin ilişkili olabileceği bulunmuştur (20). Fakat bunun tam tersi olarak Arad ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 25-OH D vitamini düzeyleri arasında akut miyokard infarktüsü arasında bir ilişki kurulamamıştır (83). Bizim çalışmamızda koroner arter hastalığı ile 25-OH D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır. Fakat çalışmaya alınmış hastaların genel olarak hepsinde 25-OH D vitamini düzeylerinin düşük olması 2 grup arasındaki karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. 25-OH D vitamini düzeyleri yüksek olan kontrol grubu ile yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

PTH direkt damar kalsifikasyonun yanı sıra sol ventrikül hipertrofisine yol açarak da kardiyovasküler olaylara neden olabilir. PTH bağımlı olarak kalsiyumun sürekli hücre içine girmesi miyokard dokusunda mitokondrial oksidasyon ürünlerini ve ATP üretimini azaltır. Bu olaylar neticesine ise sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşer (84). Bu olay Baczynski ve Bogin tarafından da mitokondrial dokuda gösterilmiştir (85,86). Bu etkileri ile beraber serum PTH değerlerinde meydana gelen değişikliklerin yine serum renin, anjiyotensin II, epinefrin ve norepinefrin düzeylerini değiştirdiği; PTH düzeyi artışı ile bu maddelerin kandaki düzeylerinin arttığı bilinmektedir (87). Snijder ve arkadaşlarının 65 yaş ve üzeri 1205 kişi ile yaptığı çalışmada yüksek serum PTH düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği arasında ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada vitamin D düzeyi ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (88). PTH infüzyonu sağlıklı bireylerde kan basıncını yükseltmektedir. Altta yatan mekanizma tamamen bilinmemekle birlikte PTH'nin sitokin aracılığıyla kas hücreleri üzerinden damar duvarı kalınlaşmasına sebep olduğu düşünülmektedir (88). Chan ve arkadaşlarının 65 yaş ve üzeri 939 erkek

hastada yaptığı çalışmada serum PTH düzeyindeki artış ile sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerindeki artış arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuş, bunun yanı sıra 25-OH D vitamini düzeyleri ile kan basınçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada 25-OH D düzeylerinin ortalamasının yüksek olması ve D vitamini eksikliği prevelansının düşük olması serum 25-OH D vitamini düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ters ilişkiyi gizlemiş olabileceği düşünülmüştür (89). Judd ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansiyon tanısı olmayan Amerikalı beyazlarda sistolik kan basıncı ile serum 25-OH D vitamini konsantrasyonları arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Yaşın dahil edildiği karşılaştırmada vitamin D düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır(21). Fakat artan yaş ile düşük D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki olduğu başka çalışmalarda gösterilmiş olup, yaşlılarda deride 7 dehidrokolesterolün düşük konsantrasyonlarda olması nedeniyle D vitamini üretiminin azaldığı bilinmektedir (21). PTH'nun hipertansif etkileri olduğu bilinmekle beraber 25-OH D vitaminin de hipertansif kişilerde replasmanının tansiyon değerlerini azalttığı gösterilmiştir (21). Pfeifer ve arkadaşlarının 70 yaş üstü 148 kadın ile yaptığı çalışmada kısa dönem (8 haftalık) D vitamini (800 IU/gün) ve kalsiyum (1200 mg/gün) tedavisi uygulanması sadece kalsiyum tedavisi uygulananlara göre sistolik kan basıncının azaltmada daha etkin bulunmuştur. Kalsiyum ve D vitamini almakta olan grupta sadece kalsiyum almakta olan gruba göre SKB'de %9,3'lük azalma olduğu gösterilmiştir (90). Tüm bu mekanizmalarla beraber damar çeper kalsifikasyonunda başka moleküler faktörler de rol oynar. Yapılan çalışmalarda son dönem böbrek hastalarının bazılarının kalsiyum ve fosfor düzeyleri yüksek olsa dahi, arter kalsifikasyonunun olmadığı gözlenilmiştir. Bu kişilerin serumları yüksek kalsiyum ve fosfor içeren solüsyonlarla karşılaştığında kalsifikasyonun gerçekleşmediği gözlemlenmiştir. Bu olayda etkili olan faktörün ise kalsiyum fosfor çökmesini engelleyen serum Fetuin-A olduğu düşünülmüştür. Bununla beraber serum Fetuin-A düzeyleri aktif inflamasyon durumlarında negatif akut faz reaktanı olarak azalmaktadır. Ayrıca son dönem böbrek yetersizliği durumunda da plazma düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. Bu olayın da hemodializ hastalarındaki damar ve kapak kalsifikasyonlarında rol oynadığı düşünülmektedir (91). Fetuin-A ile beraber

inhibitör olarak rol alan başka moleküller de mevcuttur. Bunlardan önemli olanları matriks Gla proteini, pirofosfat ve osteopontindir. Bu faktörlerin kalsifikasyondaki önemi hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu proteinlerde mutasyon ortaya çıkartılmış olan farelerde damar yapılarında ve organlarda kemik benzeri kalsifikasyonlar görülmüştür. Vücudun farklı dokularında farklı mekanizmaların baskınlığı söz konusu olabilir (92). PTH son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda diğer faktörlerden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisinin gelişmesinde rol oynadığı ve bunun tedavi öncelikleri arasında değerlendirilmesi gerektiği Ergün ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir (93). Yine PTH'nun ateroskleroz ile ilişkisini ölçmüş bir çalışmada yaşla birlikte 25-OH D vitamini emiliminin bozulmasının PTH düzeylerini artırdığı ve bunun da kardiyovasküler olaylarda yaşın risk faktörü olmasında etkili olabileceği öne sürülmüştür (94). PTH ile birlikte PTHrP'inde aterosklerotik olaylarda rol alabileceği düşünülmüştür. PTHrP yakın zamanda keşfedilmiş bir molekül olup, PTH ile aynı reseptör üzerinden etki etmektedir. PTHrP damar düz kas hücrelerinde bulunan PTH reseptörlerini uyarabilmektedir. Reseptöre bağlanmasının ardından hücre içi c-AMP düzeyini artırır. Hücre içi c-AMP düzeyinin artışının ardından ise protein kinaz A aktivitesinin sonucu olarak Monosit kemoatraktan protein-1(MCP-1) üretilir. Bu proteinin monositlerin migrasyonu ve göçünde; köpük hücrelerin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (95,96).

PTH günümüzde ileri osteoporoz tedavisinde sınırlı da olsa kullanılan bir ajan halini almıştır. PTH'nun tedavide kullanımıyla birlikte yine damarlar üzerindeki etkisine bakılmasına sebep olmuştur. Yapılan fare deneylerinde aralıklı PTH enjeksiyonlarının sanılanın aksine vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Fakat enjeksiyonlar sırasında intakt PTH yerine fragmente PTH (1-34) kullanılmıştır. Bu da intakt PTH'nun vücut içindeki etkilerinin farklı olabileceği yönünde düşüncelere sebep olmuştur (97).

Choi ve arkadaşlarının post-menopozal kadınlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada ise ateroskleroz göstergesi olarak karotis intima-media kalınlığı (İMK) kullanılmış ve PTH düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastaların çok az kısmının diabet ve ek hastalık sahibi olması diğer risk faktörleri açısından

güvenilirliğini artırmakla beraber, sınırlı bir grup üzerinde yapılması çalışmayı kısıtlamıştır. Hastalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak PTH düzeyi ile karotis İMK arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu da PTH'nun aterosklerozda rol oynadığına dair bir veri oluşturmuştur (98). Ayrıca diyet ile kalsiyum alımı ile PTH düzeyleri arasında ters korelasyon saptanması daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Yine aynı çalışmada 25-OH D vitamini ile karotis İMK arasında bir ilişki saptanmamıştır (99). Buna karşı olarak başka bir çalışmada bilgisayarlı tomografi kullanılarak vasküler kalsifikasyonlar ile aktif D vitamini karşılaştırılmış ve aktif D vitamini düşük kişilerde vasküler kalsifikasyonların daha fazla olduğu gösterilmiştir (99,100).

Ateroskleroz için başka bir risk faktörü olarak görülen Diabetes Mellitus (DM) ile 25-OH D vitamini arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda da değişik sonuçlar elde edilmiştir. Chiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25-OH D vitamininin beta hücre fonksiyonları üzerine pozitif etkisi olduğu ve 25-OH D vitamini düzeyleri ile insülin sensitivitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (101). Yani 75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi sonucu açlık glukozu <110 mg/dl, 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl olan ve normotansif olan sağlıklı kişiler çalışmaya alınmıştır. Beta hücre fonksiyonlarını ve insülin sensitivitesini değerlendirmede 3 saatlik hiperglisemik klemp tekniği kullanılmış, hastalara açlık sonrası vücut yüzey alanlarına göre (11.4 gr/m²) %50 dekstroz ile bolus infüzyon sonrası plazma glukozunu yaklaşık 180 mg/dl düzeyinde tutacak şekilde %30 dekstroz ile infüzyona devam edilmiştir. insülin sensitivite indeksi kullanılarak hastalardaki insülin duyarlılığı hesaplanmıştır. Hastaların erken faz ve geç faz insülin yanıtları değerlendirilmiştir. Erken faz insülin yanıtı için 2.5, 5, 7.5, 10. dakikalardaki plazma insülin konsantrasyonları toplamı, geç faz insülin yanıtı için 2. ve 3. saat ortalama plazma insülin konsantrasyonları alınmıştır. 25-OH D vitamini düzeylerinin <20 ng/ml olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanmıştır. 25-OH D vitamini eksik olan kişilerin insülin direnci ve metabolik sendrom açısından daha yüksek bir riske sahip olduğu saptanmıştır (101). Yine Sengstock ve arkadaşlarının DM tanısı olmayan hipertansif ve ileri yaşlı bireylerde yaptığı bir çalışmada ateroskleroz ve insülin sensitivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu

bulguların glukoz tolerans durumundan ve obeziteden bağımsız olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya 60-80 yaş arası 42 hipertansif hasta dahil edilmiş olup, bu hastaların 4 hafta boyunca antihipertansif tedavilerine ara verilmiştir. Hastalar 75 gr oral glukoz tolerans testi sonuçlarına göre normal ve bozulmuş glukoz toleransı olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu çalışmada ateroskleroz ile insülin sensitivitesi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (102). Işık ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı 109 kişiyi kapsayan (99 hasta ve 10 kişilik kontrol grubu); yaşlı ve hipertansif kişilerde 25-OH D vitamini ve PTH düzeylerini araştıran bir çalışmada hastaların karotis sertlik indeksi düzeyleri ile bakılan parametreler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Fakat bu çalışmadaki hasta grubunun anti-hipertansif tedavi altında olması, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerinin normal olması nedeniyle bu ilişkinin net değerlendirilememiş olabileceği düşünülmüştür. Çalışmaya alınan tüm hastaların 25-OH D vitamini düzeylerinin yetersiz olması da 25-OH D vitamini düzeyleri normal olan kişilerle karşılaştırma yapılamamasına sebep olmuştur (103).

Bizim çalışmamızda ise koroner arter hastalığı olan ve olmayan kişilerin PTH düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. PTH düzeylerine göre tertillere ayrılan gruplarda Gensini skorları arasında fark saptanmaması yine bu veriyi desteklemektedir. Fakat Gensini skorlarına göre tertillere ayrılan grupta 2. ve 3. gruplar arasında fark görülmesi şaşırtıcı bir sonuç olmuştur. Özellikle Gensini skoru en yüksek olan grubun PTH düzeylerinin orta gruba göre daha düşük olması beklenmeyen bir bulgudur. Çalışmaya alınan hastaların çoğunun Gensini skorunun düşük olması yine bu çalışma için bir sınırlama oluşturmuştur. Çalışmamızın kesitsel olarak dizayn edilmesi ve yalnızca hastaların o anlık değerleri hakkında karşılaştırma yapılmış olması, fizyolojisi itibariyle kısa süreli değişimler gösteren, yaşam boyunca kullanılan ilaçlardan, diyetel kalsiyum, D vitamini alımından ve güneş ışığından etkilenen PTH'nun gerçek düzeylerini yansıtmamış olabilir. Ayrıca çalışmamızda oluşan popülasyondaki hastaların çoğunun koroner arter hastalığı açısından negatif olması (Gensini skoru<20) çalışma sonunda ilişkinin bulunmamış olmasına sebep olmuş olabilir. Bileşenlerin tek tek koroner arter hastalığı ile değerlendirilmesinde ise 25-OH D vitamini düzeyleri ile, kalsiyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Fakat

özellikle çalışmaya katılan grubun neredeyse tamamında 25-OH D vitamini düzeylerinin yetersiz ve eksik olması bu verinin güvenilirliğini sınırlamaktadır. Bu verinin güvenilir olabilmesi için 25-OH D vitamini düzeyleri yeterli ve yetersiz iki grubun karşılaştırılması daha uygun görünmektedir. Fakat ülkemizde 25-OH D vitamini yetersizliğinin çok yaygın görünmesi yapılan çalışmalarda karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır. Kalsiyum düzeylerinin koroner arter hastalığı olan grupta daha yüksek bulunması plak kalsifikasyonu açısından anlamlı olabilir. Yine de PTH ve fosfor düzeylerinde anlamlı farklılık olmaması ve serum kalsiyum düzeylerinin malign hiperkalsemi dışında doku kalsifikasyonunda çok rolünün olmaması bu bulgununda güvenilirliğini sınırlandırmaktadır. Literatürde PTH ve 25-OH D vitamini düzeylerinin aterosklerozdaki rollerine yönelik çeşitli araştırmalar mevcut olup etkili olduğu ve olmadığına dair sonuçlar bulunmuştur. Bu iki faktörün de yaşam boyunca değişiklik göstermesi yapılan çalışmaların farklı sonuçlar vermesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca aterosklerozun kompleks yapısı ve bir çok risk faktöründen etkilenmesi yalnız iki bileşenin olaydaki rolünü aydınlatmada zorluk yaşatmaktadır. Bunun yanı sıra PTH ve 25-OH D vitamininin hipertansiyon, DM ve hiperlipidemide de rol oynaması diğer risk faktörleri üzerinden de ateroskleroz sürecini etkiliyor olabileceklerini göstermektedir. Çalışmamızın alt gruplarında diyabetik ve hipertansif gruplar arasında 25-OH D vitamini ve PTH arasında fark görülmemiştir. Her ne kadar çalışmamızda kesitsel bakılan PTH ve 25-OH D vitamini düzeyleri ile koroner ateroskleroz varlığı ve derecesi arasında bir ilişki saptanmamış olsada, bu ilişkinin kesin olarak olmadığı anlamını vermez. Ateroskleroz sürecini dinamik olarak değerlendiren çalışmalar bu açıdan faydalı olabilir. Özellikle hayvan deneyleri ve in vitro hücre çalışmalarının klinik çalışmalarla desteklenmesi halinde aterosklerozda değiştirilebilir yeni bir risk faktörünün ortaya konulmasına imkan verebilir. Aynı zamanda asemptomatik olarak takip edilen PHPT hastalarının ateroskleroz açısından değerlendirilerek tedavi yaklaşımında değişikliklere sebep olabilir. Sonuç olarak bu konuda uzun süreli toplum kökenli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda koroner ateroskleroz ve PTH arasında pozitif bir ilişki saptanmamıştır.

7. ÖZET

KORONER ATEROSKLEROZ VARLIĞI VE DERECEŚİ İLE PARATHORMON DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŐKİ

PTH kemik ve mineral metabolizmasının majör düzenleyicisidir. Bunun dışında PTH'nun diğerk dokular üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır. Artmış PTH düzeylerinin primer ve sekonder hiperparatiroidi hastalarında kalp ve damar sistemi üzerindeki olumsuz etkileri olduğu düşünölmektedir. Çalışmamızda daha önceden bilinen koroner arter hastalığı bulunmayan göğüs ağrısı nedeniyle kardiyoloji polikliniğine başvuran ve koroner anjiyografi kararı alan hastaların PTH düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamıza 42'si erkek, 35'i kadın olmak üzere toplam 77 hasta alındı. Hastalardan kalsiyum ve PTH metabolizmasını etkileyecek ilaç ve hastalıkları olanlar dışlandı. Kardiyoloji polikliniğine başvuru esnasında ölçölen lipid profili ve diğerk metabolik parametreleri kaydedildi. Koroner anjiyografi işleminden 1 saat önce 8 saatlik açlığı takiben alınan kandan kalsiyum, fosfor, intakt PTH, albümin ve 25-OH D vitamini düzeyleri çalışıldı. Hastaların anjiyografi görüntülerinde koroner ateroskleroz varlığı ve derecesini değerklendirmek amacıyla Gensini skoru kullanıldı. Bu parametreleri SPSS 13.0 kullanılarak değerklendirildi. Hastaların tüm risk faktörleri birlikte değerklendirildiğinde koroner arter hastalığı varlığı ve derecesi ile PTH ve 25-OH D vitamini düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. Ayrıca Gensini skoruna göre tertile ayrıldığında gruplar arasında fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların çoğunun Gensini skorunun düşük olması bu çalışma için bir sınırlama oluşturmaktadır. Her ne kadar çalışmamızda kesitsel bakılan PTH ve 25-OH D vitamini düzeyleri ile koroner ateroskleroz varlığı ve derecesi arasında bir ilişki saptanmamış olsa da, bu ilişkinin kesin olarak olmadığı anlamını vermeyebilir. Ateroskleroz sürecini dinamik olarak değerklendiren çalışmalar bu açıdan faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: PTH, koroner arter hastalığı, koroner ateroskleroz, D vitamini, Gensini skoru

8. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE EXISTENCE AND GRADE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS WITH THE LEVEL OF PARATHORMONE

PTH is one of the major regulator of the bone and mineral metabolism. Elevated PTH levels in patients with primary and secondary hyperparathyroidism is thought to have negative effects on the cardiovascular system. In our study, we aimed to investigate a possible relationship between plasma PTH levels and coronary atherosclerosis.

Fourty two men and 35 women, a total of 77 patients were included the study who admitted cardiology clinic because of chest pain. The patients had no previously known coronary artery disease. The patients who use a drug or have a disease which can affect calcium or PTH levels were excluded. The patients' lipid levels and another metabolic parameters were recorded. Calcium, phosporus, albumin, intact PTH and 25-OH vitamin D levels were measured from the blood samples which were taken one hour before the angiography procedure following a 8 hours fasting. The existence and grade of coronary atherosclerosis were calculated with The Gensini Score from images of angiograms. SPSS 13.0 was used for statistical analyze. When the all risk factors evaluated we found no relationship between the existence and grade of coronary atherosclerosis and PTH/25-OH vitamin D levels. Also when we seperated the patients three groups by Gensini score, we didn't find any relationship between groups. A limitation of this study was the fact that most of the patients have low Gensini score. Even if we can't find a relationship between the existence and grade of coronary atherosclerosis and PTH/25-OH vitamin D levels, other studies which consider chronic process of atherosclerosis are needed.

Key words: Coronary atherosclerosis, coronary artery disease, PTH, 25-OH vitamin D, Gensini score

9. KAYNAKLAR

1. Urena P, Kong XF, Abou-Samra AB, Juppner H, Kronenberg HM, Potts JT Jr, Segre GV. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology* 1993; 133: 617-23.
2. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3515-9.
3. Neunteufl T, Katzenschlager R, Abela C, Kostner K, Niederle B, Weidinger F, et al. Impairment of endothelium-independent vasodilatation in patients with hypercalcemia. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 396-401.
4. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 321-8.
5. Stefenelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy *Am J Med* 1993; 95: 197-202.
6. Brown EM. Homeostatic mechanisms regulating extracellular and intracellular calcium metabolism. In: *The Parathyroids*, edited by Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R. New York: Raven 1994.
7. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990; 14: 829-35.
8. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism-an update. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 271-6.
9. Dyadyk AI, Bagriy AE, Yarovaya NF. Left ventricular hypertrophy in chronic uremia, *Dial Transplant* 2000; 29: 6.
10. Norris KC. Avoiding the risk of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Dial Transplant* 21: 30-6.
11. Bonisch S, Hugel LU, Aman K, Ritz E. Effect of PTH and ANG II on cardiac fibroblast in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 616A.
12. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoop M, Zocalli C. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459-68.

13. London GM. Calcium–Phosphate disturbances and hyperparathyroidism. <http://www.sin-talia.org/jnonline/Symposia/Accord/LONDON/london.html>.
14. Ronstand SG. Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations. *J An Soc* 2000; 11: 1948-56.
15. Bonna KH, Arnesen E. Association between heart rate atherogenic lipid fractions in a population: the Tromso study. *Circulation* 1992.
16. Jorde R, Bonna KH. Calcium from dietary products, vit D intake, and blood pressure: the Tromso study. *Am J Clin Nutr* 2000.
17. Freaser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145-58.
18. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 925-31.
19. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 69-74.
20. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 559-63.
21. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Peter WF, Wilson and Vin Tangpricha. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J of Clin Nutrition* 2008; 87(1): 136-41
22. Fitzpatrick LA, Blezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008; 6: 77-83.
23. Garcia De La Torre N, Wass JA, Turner HE. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocr Related Cancer* 2003; 10: 309-22.
24. Arnaud CD. The parathyroid glands, hypercalcemia. In JB Wyngaarden, LH Smith Jr (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 17 th ed. WB Saunders Comp, Philadelphia 1985; 1431-51.
25. Stewart AF, Broadus AE. Mineral metabolism. In Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds). *Endocrinology and Metabolism*. 2nd ed. Mc Graw-Hill Book Comp, Philadelphia 1985; 1431-51.
26. Firek AF, Cutler RE, Hammond PG. Parathyroid Hormone metabolism and renal failure. *Dial Transplant* 1987; 16: 199-200.
27. Klein RF, Cutler RE, Hammond PG. Parathyroid hormone assays, In Niesseon AR, Fine RN (eds) *Dialysis Therapy*. 1st ed. Hanley and Belfus Inc., Philadelphia 1986; 192-5.

28. Lopez-Hilker S, Duso AS, Rapp NS. Phosphorus restriction reserves hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 28: 432-7.
29. Aparicio M, Combe C, Lafage MH. In Advanced renal failure dietary phosphate restriction reserves hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol. *Nephron* 1993; 63: 12.
30. Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editoru: Sağlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık 2004; 2060-75.
31. Sayek İ. Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi 2004; 1631-48.
32. Au WYW, Raisz LG. Restoration of parathyroid responsiveness in vitamin D-deficient rats by parenteral calcium or dietary lactose. *J Clin Invest* 1967; 46: 1572.
33. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr* 1995; 126: 736-41.
34. Arnaud CD, Goldsmith RS, Bordier PJ. Influence of immunoheterogeneity of circulating parathyroid hormone on results of radioimmunoassay of serum in man. *Am J Med* 1967; 57: 43-50.
35. Ney RL, Kelly G, Bartter FC. Actions of vitamin D independent of the parathyroid glands. *Endocrinology* 1968; 82: 760-2.
36. Rico H, Paramo P, Molino JP. Osteocalcine, parathormone and hypercalciuria. *Eur Urol* 1988; 15: 239-42.
37. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1678- 88.
38. Harvey L, Champe S. Çeviri Editörü: Dr. Engin Ulukaya Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews 3.baskı, Nobel Matbaacılık 2007; 384-7.
39. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172: 769-70.
40. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004; 80: 1689-96.
41. Glenville J. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *Seminars in Dialysis* 2007; 20: 316-24.
42. Hollis BW. Chapter 58: Detection of vitamin D and its major metabolites. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH. Vitamin D, 2nd Edition. New York: Elsevier Academic Press 2005; 931-50.

43. Jones G, Strugnelli SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78: 1193–231.
44. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *The New England Journal Of Medicine*. Boston 2007; 357(3): 266.
45. İlicin G, Unal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
46. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık 2004; 2060-75.
47. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-94.
48. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2287-8.
49. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet Band blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
50. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
51. Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin- 6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol* 2005; 105: 90-5.
52. Connell JM, MacKenzie SM, Freel EM, Fraser R & Davies E. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr Rev* 2008; 29: 133–54.
53. Wong MS, Delansorne R, Man RY & Vanhoutte PM. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: 289–96.
54. Talmor Y. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 1059–64.
55. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-94.
56. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70: 2861-9.
57. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40: 344–47. 120.

58. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–5.
59. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867-75.
60. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect* 2005; 50: 432-7.
61. Wejse C, Olesen R, Rabna P. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1376-83.
62. Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol* 2006; 82: 1495-504.
63. Hullett DA, Cantorna M, Redaelli C. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 1998; 66: 824-8.
64. Kumral E. Aterosklerozun Epidemiyolojisi ve Genel Özellikleri. Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar, 1. Baskı, İstanbul: Tayf Matbacılık 2003; 3-9.
65. Erişim: www.tmc.edu/thi/cad.html Erişim Tarihi: 1/09/2005.
66. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 420-5.
67. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-20.
68. Thompson GR. A Handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd London 1990.
69. Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. Ed'ler: Gökdemir O, Paloğlu KE), MSD İlaçları AŞ İstanbul 1993.
70. Harrison DG. Endotelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20: II-11-II-17.
71. Gibbons H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3-8.
72. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.

73. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G. Endotelial dysfunction is associated with holesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287-93.
74. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology and its relationship to atherogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 211.
75. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H. Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 1998; 78: 423.
76. Ross R. Mechanisms of Atherosclerosis-a review. *Adv Nephrol* 1990; 19: 79.
77. Schwartz CJ. Pathophysiology of the atherogenic process. *Am J Cardiol* 1989; 64: 236.
78. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 978-83.
79. Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease. *Cardiol Clin* 2003; 21: 521-34.
80. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in renal disease. *Clin Nephrol* 2005; 63: 146-57.
81. Martola L, Barany P, Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of china? *Blood Purif* 2005; 23: 203-10.
82. Reis JP, von Mühlen D, Michos ED, Miller ER 3rd, Apel LJ, Araneta MR, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 585-90.
83. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Scordo J, Goodman K, Sherman S, et al. Serum concentration of calcium, 1, 25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. An electron beam computed tomography study. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 513-8.
84. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383-92.
85. Baczynski R, Massry SG, Kohan R, Magott M, Saglikes Y, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 1985; 27: 718-25.
86. Bogin E, Levi J, Harary I, Massry SG. Effects of parathyroid hormone on oxidative phosphorylation of heart mitochondria. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 7: 151-6.
87. Choel L, Duboeuf F, Bourgeois D, Briguët A & Lissac M. Trabecular alveolar bone in the human mandible: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 364-70.

88. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM & van Dam RM. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *Journal of Internal Medicine* 2007; 261: 558–65.
89. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T and Leung P. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure in a cross-sectional study in older Chinese men. *Journal of Human Hypertension* 2011; 1476-527.
90. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-7.
91. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 337–42.
92. Murshed M, Harmey D, Millan JL, McKee MD, Karsenty G. Unique coexpression in osteoblasts of broadly expressed genes accounts for the spatial restriction of ECM mineralization to bone. *Genes Dev* 2005; 19: 1093–104.
93. İhsan E, Deniz M, Atılğan K, Yüksel C, Abaylı E, Kayataş M, Canbakan B. Kronik hemodiyaliz hastalarında parathormonun sol ventrikül üzerine etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003; 37.
94. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477–501.
95. Whitfield JF. Osteogenic PTHs and vascular ossification-Is there a danger for osteoporotics? *J Cell Biochem* 2005; 95: 437–44.18
96. Martin-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernandez-Presa MA, Ortega L, Egido J. Possible role of parathyroid hormone-related PTH and carotid IMT protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke* 2003; 34: 1783–9.
97. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 50195–202.
98. Choi HS, Kim SH, Rhee Y, Cho MA, Lee EJ, Lim SK. Serum parathyroid hormone is associated with carotid intima-media thickness in postmenopausal women, *The International Journal of Clinical Practice* doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01801.

99. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755–60.12.
100. Doherty TM, Tang W, Dasalos S, Watson KE, Demer LL, Shavelle RM, Detrano RC. Ethnic origin and serum levels of 1a,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 1997; 96: 1477–81.
101. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–5.
102. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial Stiffness Is Related to Insulin Resistance in Nondiabetic Hypertensive Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2823–7.
103. Işık S. Yaşlı Hipertansiflerde Kardiyovasküler Risk, D Vitamini Ve Parathormon Düzeyleriyle Arteriyel Sertlik Arasındaki İlişki. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Uzmanlık Tezi 2011.