

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

Klinik Şefi: Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU

**KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ TANILI HASTALARDA D
VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ İNSİDANSI İLE KALP YETERSİZLİĞİ
EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan KESKİN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali Rıza ERBAY**

ANKARA 2010

TEŞEKKÜR

Tüm eğitim hayatım boyunca sonsuz sevgilerini ve varlıklarını esirgemeyen, sahip olduğum herşeyimi borçlu olduğum, Annem Nebahat KESKİN, Babam Ayhan KESKİN ve Canım kardeşim ve en iyi arkadaşım Yankı Görkem KESKİN'e,

Hertürlü desteğinden, sonsuz anlayışından ve sevgisinden dolayı eşim Berna'ya ve tüm aileme minnettarım.

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde görev yaptığım süre içerisinde;

Eğitimimde büyük emeği geçen; başta klinik şefim Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU'ya, değerli hocalarım, Doç. Dr. Ali Rıza ERBAY, Doç. Dr. Ahmet Duran DEMİR'e, Doç. Dr. Ramazan ATAĞ, Doç. Dr. Orhan MADEN ve Doç. Dr. Omac TÜFEKÇİOĞLU'na içtenlikle teşekkürü bir borç bilirim.

Klinik içerisindeki teorik ve pratik becerilerimin kazandırılmasında emeği olan ve hayatımdaki yeri doldurulamaz destek ve katkısından dolayı Uzm. Dr. Aytun ÇANGA'ya

Kendileri ile beraber çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Erkan BAYSAL' ve Uzm. Dr. Mustafa ÇETİN'e

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER.....	ix
ABSTRACT - KEYWORDS	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetersizliği	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Tanımlayıcı Terimler	4
2.1.3.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği	4
2.1.3.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	4
2.1.3.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği	5
2.1.4. Etiyoloji	5
2.1.5. Patofizyoloji	7
2.1.6. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması	8
2.1.7. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri.	9
2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene	10
2.1.7.2. Elektrokardiyografi	11
2.1.7.3. Telekardiyografi	12
2.1.7.4. Laboratuvar Testleri	12
2.1.7.5. Ekokardiyografi	13
2.1.7.6. Radyonüklit Anjiyografi.....	14
2.1.7.7. Egzersiz Testi	15

2.1.7.8. Holter Elektrokardiyografi.	15
2.1.7.9. Girişimsel Tanı Yöntemleri	15
2.1.7.9.1. Koroner Anjiyografi	16
2.1.7.9.2. Hemodinamik İşlem.	16
2.1.7.9.3. Endomiyokardiyal Biyopsi	16
2.1.8. Kalp Yetersizliğinde Tedavi	16
2.1.8.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi	17
2.1.8.2. Kalp Yetersizliğinde İlaçla Tedavi	18
2.1.8.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri.	18
2.1.8.2.2. Diüretikler.....	18
2.1.8.2.3. Aldosteron Reseptör Blokerleri	19
2.1.8.2.4. Beta Blokerler	19
2.1.8.2.5. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri.....	19
2.1.8.2.6. Kardiyak Glikozitler	20
2.1.8.2.7. Vazodilatatör Tedavi	20
2.1.8.2.8. Pozitif İnotropik Tedavi.....	20
2.1.8.2.9. Antiaritmik Tedavi.....	21
2.1.8.2.10. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi	21
2.2. Kalp Yetersizliği ve D vitamini	22
2.2.1. D vitamini	22
2.2.2. D vitamini eksikliği ve Kardiyovasküler sistem.....	24
2.2.3. D vitamini eksikliği, D vitamini düzeyi ve evreleri	24
2.2.4. Dünyada D vitamini.....	26
2.2.5. Kardiyovasküler hastalıkların mevsimsel ve coğrafik değişiklikleri.	27
2.2.6. Vitamin D düzeyi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidity ilişkisi	28
2.3. Randomize çalışmalar ve kardiyovasküler risk	31
2.4. Hipertansiyon ve D vitamini.....	32
2.5. İnsülin bağımlı olmayan Diabet ile ilişkisi.....	33
2.6. Deneysel Çalışmalar.	34

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışma Populasyonu	35
3.1.1. Dışlanma Kriterleri	36
3.2. Öykü, fizik muayene	36
3.3. İstatistiksel analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	40
6. KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ark.	: Arkadaşları
BNP	: Brain natriüretik peptit
BUN	: Kan üre azotu
DM	: Diyabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Birliği
HDL	: Yüksek molekül ağırlıklı
ICD	: Yerleştirilebilen kardiyoversiyon defibrilatörü
IL-6	: İnterlökin-6
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KY	: Kalp yetersizliği
LDL	: Düşük molekül ağırlıklı
METS	: Metabolik ekivalan değeri
NYHA	: New York Kalp Birliği Sınıflandırması
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
LV	: Sol ventrikül
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu
SKB	: Sistolik kan basıncı
TELE	: Telekardiyografi
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
UV-A	: Ultraviole A dalgası
UV-B	: Ultraviole B dalgası
VDR	: Vitamin D reseptörü

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Kalp yetersizliği NYHA sınıflaması	8
Tablo 2.2. Kalp yetersizliği evreleri	9
Tablo 2.3. Kalp yetersizliğine benzer belirti veren hastalıklar.....	10
Tablo 2.4. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları	11
Tablo 2.5. 25 (OH) Vitamin D serum düzeylerine göre sınıflandırma	25
Tablo 2.6. D vitamini eksikliği tedavisi.	26
Tablo 4.1. Kalp yetersizliği evrelerine göre laboratuvar bulguları	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Vitamin D sentez basamakları	22
Şekil 2.2. D hipovitaminozunun organ sistemleri üzerindeki etkileri	33
Şekil 3.1. Çalışma katılımcılarının cinsiyet dağılımı	35
Şekil 3.2. Risk faktörü dağılım şeması.....	36
Şekil 5.1. Evrelere göre Vitamin D düzeyleri	39
Şekil 5.2. Evrelere göre parathormon düzeyleri	39

ÖZET

Kronik Kalp Yetersizliği Tanılı Hastalarda D Vitamini Eksikliği İnsidansı ile Kalp Yetersizliği Evresi Arasındaki İlişki

Amaç: D vitamini eksikliği günümüz toplumunda gerek beslenme gerekse güneş ışığı temasındaki artış nedeniyle gün geçtikçe azalmaktadır. Ancak kardiyovasküler hastalıklar ve kalp yetersizliği gibi özel hasta altgruplarında D Vitamini eksikliği halen mevcut bir etken ve mortalite üzerine kanıtlanmamış da olsa etkinliği bulunan bir faktördür. Çalışmamız evrelere göre ayrılmış kalp yetersizliği hastalarında D vitamini eksikliği insidansını tespit etmek amacıyla yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'ne Ocak 2010 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında kardioloji polikliniklere başvuran veya kardioloji kliniklerinde yatarak tedavi alan 106 hasta dahil edilmiştir. Hastalar NYHA evre I-IV arasında sınıflandırılmış olup klinik ve poliklinik kabulünde fizik muayene ekokardiyografi ve rutin kan tetkikleri incelenmiştir.

Bulgular ve sonuç: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $65,67 \pm 10,4$ olarak saptandı. Hastaların %95'inde en az bir risk faktörü mevcuttu. KY etiolojisine bakıldığında, %81'inde sebep İskemik KY iken, %12'sinde kapak hastalığı, %7'sinde idiyopatik KMP olarak gözlemlendi. Hastaların % 88'inde Vitamin D düzeyinde düşüklük vardı, bunun %52'dünü Vitamin D azlığı olan hastalar, %36'sını ise Vitamin D eksikliği olan hastalar oluşturmaktaydı. Kalp yetersizliği sınıfı C ve D olan hastalar gruplanarak ANOVA ile D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Sonuçta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,004$) sınıf C ve D kalp yetersizliği gruplarına dahil edilen hastalar incelendiğinde demografik, koroner risk faktörleri ve komorbiditeleri benzerdi ($p>0,05$). Çalışmaya alınmama kriterleri; son dönem renal yetmezlik varlığı, kronik diyaliz hastaları, son evre kanser hastaları ve primer endokrin hastalıkları olan hastalar olarak tespit edilmiştir. Pearson korelasyon analizi ile elde edilen sonuçlarda kalp yetersizliği evresi ile D Vitamini düzeyi arasında istatistiksel anlamda pozitif korelasyon gözlemlendi ($p=0,006$, $r = 0,267$). Yine D vitamini ve parathormon düzeyinin, pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmesi de negatif

ve anlamlı istatistiksel ilişki tanımlandı ($p=0,000$, $r=0,417$). Korelasyon analizi kalp yetersizliği sınıfı arttıkça, D vitamini eksikliği düzeyinin de arttığını buna da artmış parathormon düzeyinin eşlik ettiğini gösterdi.

Tartışma : Çalışma sonucunda evre C ve D kalp yetersizliği olan hastalarda D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu gözlemlendi. Bunun nedenleri arasında kentsel yaşam düzeninin yaygınlaşması ve gün ışığından yeterince yoğun yararlanamama, kalp yetersizliği nedeniyle konjesyone olmuş barsaklardan emilim bozukluğu ve renal perfüzyonda azalmaya bağlı aktif vitamin D sentezinde azalma sayılabilir. Bu bulgular sonucunda D vitamininin ventrikül kontraktilitesi üzerine olan katkısı düşünüldüğünde eksiklik bulunan kalp yetersizliği hastalarının tespiti ve replasman tedavisinin etkinliği yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalarla tespit edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, d vitamini, eksiklik , yetersizlik.

ABSTRACT

The Relationship Of Vitamin D deficiency incidence And Heart Failure Stage In Chronic Heart Failure Patients

Aim of the study: The incidence of vitamin d deficiency is decreasing due to populations increasing sun light exposure and dietary supply. But is an ongoing medical problem in special patient populations as heart failure and cardiovascular diseases as its mortality effect is not proven by randomized controlled trials. The aim of this study is to reveal vitamin d deficiency incidence in heart failure patients in our patient population.

Materials and method: 106 chronic heart failure patients are recruited to this study who admitted to Türkiye Yüksek İhtisas Hospital between january 2010 and july 2010. Patients were classified into two major groups according to functional status and heart failure stages , stage C and stage D, according to contemporary ACC/AHA heart failure guidelines. At the time of hospital admittance physical examinations, ECG, routine blood tests, chest X-RAY and echocardiography was performed. Unstable or decompensated patients were hospitalized and medical and invasive therapy strategies were planned during hospital stay.

Results: In study population the average age was $65 \pm 10,4$ years and %67 of the patients were male and the %95 had at least one cardiovascular risk factor. There were no significant differences between the groups by demographics, coronary risk factors and comorbidities ($p > 0,05$). As the heart failure aetiology was examined % 81 of the patients had ischemic origin of heart failure, %12 had valvular heart disease and the remainder % 7 had idiopathic cardiomyopathy diagnosis. Patients showing low serum vitamin d levels had an overall rate of %88 to the total study population, and %52 of this low level group had insufficiency and remaining % 36 had deficiency levels. Stage C and D heart failure patients were statistically analysed using ANOVA and revealed a statistically significant relation between heart failure stages and vitamin D levels ($p = 0,004$). Patients with end stage renal disease,

dialysis patients, end stage cancer patients and the patients with primary endocrine diseases were excluded from the study population.

Statistical analysis done by using pearson correlation showed a positive correlation between heart failure stage and vitamine d status. ($p=0,006$, $r = 0,267$). As the parathormone and the vitamine D levels are taken as the case, pearson analysis revealed negative correlation ($p=0,000$, $r=0,417$). Correlation analysis also showed that incidence of low levels of vitamine d and parathormone levels has a direct relation with heart failure status and stage.

Conclusion: The results of the study exposed that vitamine D levels tend to decrease as the heart failure stage progresses to stage C and D. Urbanisation and depleted exposure to sun light, malabsorbtion due to gastrointestinal conjection can be seen as a cause. As the benefits of vitamine d in the cardiac contraction considered supplementation of the depleted levels in heart failure patients could be beneficial in heart failure patients. For much more powerful recommendation we are in need of large comprehensive studies.

Key words: Heart failure, vitamine D , deficiency , insufficiency.

1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği; kalbin vücudun hemodinamik ve metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak debiyi sağlayamaması durumudur. Toplum genelinde %0,4 – 2 oranında görülen kalp yetersizliği insidansı; kardiyolojide iskemik koroner sendromların tedavisinde kaydedilen gelişmeler ve implante edilebilir cihazların kullanımının artmasıyla gün geçtikçe artmaktadır (1). Mevcut durumda dünya genelinde yaklaşık 20 milyon kişi bu tanıya sahiptir (2). Kalp yetersizliğinde sağ kalımın göstergesi olarak, bir çok etmen öne sürülmüştür. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıfı (NYHA), serum sodyum konsantrasyonu, kalp hızı, maksimum oksijen tüketimi, ekokardiyografide sol ventrikül boyutu, natriüretik peptit, plazma norepinefrin, endotelin ve sitokin düzeyleri, kardiyak indeks, hastalığın etiyolojisi ve süresi gibi (2). Klinik olarak sıkça değerlendirilen bu parametrelerin yanında henüz araştırma aşamasında olan yeni biyomarkerlar kliniğe dahil edilmek üzere test aşamasındadır. Bu yeni araştırma konularından biri de kalp yetersizliği ve akut koroner sendrom durumlarında vitamin d düzeyi ve eksikliğinin mortalite, morbidite üzerine etkisini araştırmak ve replasmanın tedavi üzerine etkilerini inceleme alanındadır. Bu amaçla; Mc Kenna ve arkadaşları (71) Kuzey Amerika ve Avrupada yapılmış pek çok Vitamin D çalışmasını özetleyip genç erişkin ve yaşlı populasyonda Vitamin D seviyelerini belirleyen bir yayın sağlamıştır. Böylelikle ortalama normal vitamin D düzeyleri tespit edilmiş olup toplum hakkında bilgi edinilmesi sağlanmıştır. Kardiyovasküler mortalite ve vitamin D düzeyleri ile ilgili yapılmış pek çok çalışma da mevcuttur. Bunlardan bir tanesi de NHANESIII çalışmasıdır. Düşük Vitamin D düzeylerinin kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olması 3408 NHANES III katılımcısının sonuçlarının incelenmesi ile de desteklenmiştir. 7,3 yıllık ortalama takip süresi boyunca katılımcıların 1493 tanesi (%44) hayatını kaybetmiş olup bu ölümlerin 767 tanesi kardiyovasküler nedenlerle olmuştur. Tüm bu bilgiler ışığında vitamin D eksikliği insidansının saptanması amacıyla Türkiye’de Alagöl ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışma mevcuttur

(70). Ancak kalp yetersizliği ile ilişkilendirilmeyen bu çalışma kardiyolojik açıdan vitamin D düzeyinin önemini incelememiştir.

Yaptığımız bu çalışmada kalp yetersizliği tanısı mevcut olan hasta grubunda vitamin D eksiklik insidansını belirlemek amacıyla 106 kişi çalışmaya dahil edilmiş bu alandaki araştırma bütünlüğü sağlanmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal veya işlevsel bozukluğuna bağlı olarak periferik dokuların hemodinamik ve metabolik ihtiyaçlarını sağlayacak kanı pompalayamaması ya da yeterli hemodinamik basıncı sağlayabilmek için dolum basınçlarını artırdığı ve bunun sonucunda yeterli kanlanması sağlanamayan vitaminal organ bozukluklarının görüldüğü ve konjesyonun ortaya çıktığı karmaşık bir klinik sendromdur (11). Myokardial kontraksiyonun bozulması en sık kalp yetersizliği nedenidir ve bu durum sistolik kalp yetersizliği olarak bilinir (12). Bununla birlikte hastaların yarısına yakın bölümünde kalp yetersizliği semptomları olmasına rağmen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal veya normale yakı olarak saptanır. Bu hastalar çoğunlukla artmış hacim yüküne veya bozulmuş ventriküler doluma sahiptirler ve bu durum diyastolik KY olarak bilinir.¹³ Sistolik KY bulunan hastaların 1/3'ünde diyastolik KY de vardır (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda kaydedilen gelişmelerle birlikte koroner arter hastalığı, inme ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler nedenlerden ölümler giderek azalırken kalp yetersizliği sıklığında belirgin artış gözlenmektedir. Bu durum gelişen reperfüzyon teknikleri, sürekli değişen daha etkili antiagregan antikoagulan medikasyonlar, girişimsel kardiolojide artan bilgi birikimi ve deneyime ek olarak kullanımı gün geçtikçe artan ICD ve CRT implantasyonuna bağlanabilir. Toplum genelinde insidansı %0,4 – 2 arasında değişen oranlarda görülen kalp yetersizliği tanısına sahip yaklaşık 20 milyon insan yaşamını sürdürmektedir (1,13). framingham çalışması verileri KY nin yaşla giderek sıklığının arttığını göstermektedir (15). Avrupa

kardioloji topluluğu (ESC); yıllık 500 bin hastane başvurusu ve yıllık 5 milyon hastane yatış gününün (16) nedeni olan kalp yetersizliğinin ortalama görülme yaşını 74 olarak saptamış ve yaşlanan toplum ile bu tanıya sahip hasta sayısının giderek artacağını bildirmiştir (13). Tedavide elde edilen değerli gelişmelere rağmen, günümüzde hastalığın prognozu kötüdür. Kalp yetersizliği tanısı almış hastaların yarısı 5 yıl içerisinde ve ilerlemiş kalp yetersizliği olanların yarısından fazlası ise bir yıl içerisinde kaybedilmektedir (13,16,17).

2.1.3. Tanımlayıcı Terimler

2.1.3.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Akut kalp yetersizliği, yeni başlayan nefes darlığı veya kronik kalp yetersizliğinin dekompanse olması ile tanımlanmaktadır. Hastalar periferik hipoperfüzyonla beraber pulmoner veya periferik ödem tablosu içindedirler. Akut kalp yetersizliğinin klinik formları akciğer ödemi, kardiyojenik şok, yüksek debili ve sağ kalp yetersizliğidir (13).

2.1.3.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Gelişmiş ülkelerdeki en sık nedeni iskemik kalp hastalığı olan sistolik kalp yetersizliği; kalbin sistolik işlevinin azalması, dolaşımdaki konjesyon ve nöroendokrin sistemlerin progresif aktivasyonu ile beraberdir. Sistolik KY olan hastalarda yapılan doppler ekokardiyografik çalışmalar hastaların yaklaşık yarısında eş zamanlı diastolik işlev bozukluğu saptamıştır (14,15). Diyastolik KY tanısı, sıklıkla KY belirti ve bulguları olmasına rağmen istirahat halinde SV sistolik işlevi korunmuş hastalarda düşünülmelidir. Bu nedenle bazı hastalarda KY tanısında diyastolik işlev EF'den daha önemli olabilmektedir. İzole diyastolik KY'nin nedenleri arasında, başlıca sol ventrikül hipertrofisi ile giden sistemik hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati ve normal ejeksiyon fraksiyonlu aort darlığı sayılabilir.

2.1.3.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Sol ve sağ kalp yetersizliği tanımlamaları hastalarda mevcut olan konjestif bulguların pulmoner veya sistemik venlerde oluşuna göre kullanılmaktadır (13). Pulmoner konjesyon belirtilerinin daha belirgin olduğu hastaların etiyolojilerinde genellikle miyokart enfarktüsü, hipertansiyon, aort veya mitral kapak hastalıkları bulunur. Sol KY seyrinde zamanla sağ KY'nin de ortaya çıkmasıyla sıvı birikimi yaygınlaşır ve ayak bileği ödemi, konjestif hepatomegali, asit ve plevra sıvısı oluşur.

2.1.4. Etiyoloji

Kalp yetersizliği etiyolojisinde bulunan pek çok etmen myokardiyal yapı, bütünlük veya işlevinde bozukluk yaratarak kalp yetersizliği kliniğinin ortaya çıkışına katkıda bulunur. Kalp yetersizliği etiyolojisinde bulunan faktörler endokardiyal, myokardiyal, perikardiyal ,valvuler, vasküler, akkiz ve konjenital hastalıklardır. Nadiren etiyolojide aritmik nedenlere bağlı oluşan taşikardi ilişkili kardiyomyopati de olabilir. Avrupada 75 yaş altında kalp yetersizliğinin en sık nedeni koroner kalp hastalığıdır. Bu örnek kalp yetersizliği etiyolojisinde coğrafi ve sosyoekonomik farklılıkların da etkili olduğunu göstermektedir. Bu gelişmiş ülkelerdeki başlıca etiyoloji iskemik kalp hastalıkları ve hipertansiyon iken, az gelişmiş ülkelerde romatizmal kapak hastalıkları, enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları en sık nedenler arasındadır (18).

Etiyolojide bulunan faktörler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

A- İntrinsik miyokart hastalıkları

- 1- İskemik kalp hastalığı
- 2- Miyokardit
- 3- Kardiyomiyopati
- 4- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz)

B- Kalbin iş yükü artışı

1- Basınç yükü artışı

- a- Sistemik hipertansiyon
- b- Pulmoner hipertansiyon
- c- Aort veya pulmoner kapak darlıkları
- d- Aort koarktasyonu
- e- Hipertrofik kardiyomiyopati

2- Hacim yükü artışı

- a- Mitral veya aort kapak yetersizliği
- b- Triküspit yetersizliği
- c- Konjenital sol-sağ şant (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus)

3- Yüksek debili kalp yetersizliği

- a- Tirotoksikoz
- b- Ciddi anemi
- c- Gebelik
- d- Arteriyovenöz fistül
- e- Beriberi
- f- Paget hastalığı

C- Ventrikül doluşunun engellenmesi

- 1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı
- 2- Miyokart ve perikart kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kalp tamponadı

D- İyatrojenik miyokart hasarının gelişmesi

- 1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid
- 2- Mediastinal radyoterapi

E- Aritmiler

2.1.5. Patofizyoloji

Sendrom olarak tanımlanan kalp yetersizliği patogenezi tek bir etiyoloji ile açıklamak kolay olmayacaktır. Tüm etmenlerin ortak etkisi kalp yetersizliğinde temel patoloji olan kardiyak debinin diğer organ ve sistemlerin ihtiyacı olan perfüzyonu sağlayamamasıdır. En sık rastlanan kalp yetersizliği şekli miyokardın kasılma bozukluğu nedeni ile meydana gelen pompa yetersizliği durumudur. Bununla beraber kalbin gevşeme ve genişleyebilme yetersizliği, kapaklar ve diğer kalp yapılarının yapısal ve işlevsel bozuklukları, vasküler ve endokrin hastalıklar KY nedeni olabilirler. Her ne sebeple olursa olsun kalp yetersizliği homeostazı korumak için çeşitli kompensatuar mekanizmalarla düzeltilmeye çalışılır. Nörohumoral mekanizmalarla kompanse edilmeye çalışılan yetersizlik durumu klinik bulgu vermeden uzun süreler sebat edebilir. Öncelikli amaç atım hacmini normal sınırlar içinde tutabilmektir. Myokard akut olarak ön yük ve ard yük artışına Frank-Starling mekanizması ile kontraktilesini artırarak yanıt verir. Böylelikle artmış oksijen gereksinimi ile kardiyak performans normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Öncelikle hipertrofiye olan ventrikül ilerleyen zamanlarda dilatasyon sürecine girmeye başlar. Kronik volum yüklenmesi durumunda ise ventrikül dilatasyonu meydana gelir ve ilerleyen dönemde basınç yükü eklenerek ventrikül hipertrofiye uğrar. Başlangıçta kardiyak debinin sağlanması amacıyla oluşan bu kompensatuar mekanizma zamanla etkinliğini yitirir dilate olan sol ventrikül performansı giderek azalarak klinik bulguların ortaya çıkmasına sebep olur. Dilatasyon end diastolik ve end sistolik hacimdeki artışı beraberinde getirir, zamanla ventriküldeki bu şekil değişikliği konik yapıdaki ventrikülün küresel bir geometriye gidişine sebep olur. Ventriküler yeniden şekillenme (remodelling) olarak adlandırılan bu değişim zamanla papiller kasların yerleşim geometrisindeki değişiklik, atrioventriküler halkada genişleme ve kapak yetersizliklerinde artışa neden olarak kardiyak performansta ileri bozulmaya katkıda bulunur (21). akut myokard enfarktüsünden sonra remodelling enfarkt alanından başlar. Günler ve aylar içinde enfarkt bölgesinde başlayan inceltme ve dilatasyon zamanla tüm ventrikülde gözlenir. Hipertansif hastalarda yeniden şekillenme ise, korunmuş SV işlev ve SV kavitesi ile beraber kalınlaşmış ventrikül duvarları (konstriktör SV hipertrofisi) ile karşımıza çıkmaktadır (22). Ektrakardiyak adaptasyon mekanizmaları intravasküler hacim ve vasküler direnci değiştirir ve

sempato-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), natriüretik peptitler, arginin-vasopresin, prostaglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olurlar (23,24).

2.1.6. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

Kalp yetersizliğinin prognozu hakkında bilgi veren ve hasta öyküsünden yararlanılarak elde edilen ve fonksiyonel kapasiteye göre bilgi veren NYHA sınıflaması kullanılmaktadır. Buna göre hastalar semptomsuz maximum efor düzeylerine göre grup I'den grup IV'e kadar sınıflara ayrılır. NYHA sınıflarına uygun özgül aktivitamine çizelgesi yapılabilmektedir (25).

Tablo 2.1. Kalp yetersizliği NYHA sınıflaması

Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivitamine kısıtlılığı olmayan hastalardır. Günlük aktivitamine düzeyinde dispne oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 METS gerektiren aktiviteyi rahat yaparlar, basketbol, kayak , hentbol, 5 mil/hr yürüyüş
Sınıf II	Aktivitede hafif kısıtlanma vardır istirahatte asemptomatik olan hastalar günlük aktivite durumunda semptomlar oluşur.	Hastalar ≤ 5 METS aktiviteyi rahat yapar Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4 mil/hr yürüyüş.
Sınıf III	Belirgin aktivite kısıtlanması mevcuttur. Günlük aktivite daha altındaki aktiviteelerde semptomlar oluşur.	Hastalar ≤ 2 METS aktiviteyi rahat yaparlar. Durmadan duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama, 2,5 mil/hr yürüyüş.
Sınıf IV	İstirahat semptomları bulunur. Semptomsuz aktivite yapamazlar.	

Amerikan Kalp Birliği (AHA/ACC) NYHA sınıflandırmasını da içine alacak şekilde yeni bir sınıflandırma tanımlamıştır. Bu yeni sınıflandırma büyük ölçüde hastaların klinik durumuna dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini özgül hasta alt

gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir (Tablo 2.2). Hastalar genelde bu sınıflandırmada ileriye doğru gidiş gösteriyor gibi olsalar da bazen evre D'den evre C'ye gerileme görülebilir (26).

Kalp yetersizliğine bağlı semptom ve bulgular düşük debi ve hipervoleminin varlığına dayanır; akciğer ödemi ,ayak bileği ödemi ve asit gibi. Buna rağmen SV sistolik işlev bozukluğu (EF<% 40) olan hastaların %20'sinde klinik KY semptom ve bulgularının olmadığı bildirilmiştir. Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen KY hastalarının yaklaşık %20'sinde ise orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite %50'ye kadar çıkmaktadır (26).

Tablo 2.2. Kalp yetersizliği evreleri

Evre	Tanımlama	Örnek
A	Kalp yapılarında yapısal anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği için yüksek riskte olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kadiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı alkol kullanımı.
B	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi, kardiyak dilaşyon, hipokontraktilite ve eski miyokard infarktüsü
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen kalp yetersizliği semptomu taşıyan hastalar	Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı bulunan hastalar,semptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar.
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal ilaç tedavisine rağmen istirahat sırasında dahi kalp yetersizliği semptomları olan hastalar.	Sık hasteneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları ve yardımcı kalp cihazı taşıyan hastalar.

2.1.7. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

Kalp yetersizliğinin tanımlanmasının yanında ; hastalığa ait risk faktörlerinin, altta yatan kardiyak hastalığın, yetersizliğin klinik evresinin, etiyolojisinin, semptomların şiddetini artıran dış faktörlerin ve hastalığın prognozunu da

belirlenmesinde yarar vardır. Kesin tanı için kalp yetersizliğini taklit edebilecek klinik durumların ayırılmalıdır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Kalp yetersizliğine benzer belirti veren hastalıklar.

Obezite	Pulmoner emboli
Hepatik hastalıklar	İlaçla tetiklenen sıvı birikimi (NSAI)
Hipoalbuminemi	Depresyon ve anksiyete
Tiroit hastalıkları	Ciddi anemi
Renal hastalıklar	Alt ekstremitte venöz yetersizliği
Akciğer hastalıkları	İlaçla tetiklenen ayak bileği ödemi

2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene

Klinik bir sendrom olan kalp yetersizliği tanısı , dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konur,yardımcı laboratuvar yöntemleri ile de desteklenir. Anamneze dayalı saptanan NYHA sınıflandırması ile hastalığın evresi ve prognozu hakkında bilgi sahibi olunur. KY’de görülen belirti ve bulgular Tablo 4’de gösterilmiştir. Dispne, ayak bileği ödemi ve yorgunluk KY’nin önemli belirtileridir. Efor dispnesi KY hastalarında en sık görülen belirtilerinden biridir (27). Paroksizmal nokturnal dispne ise KY için daha özgün bir belirtidir. Sol ventrikül end diastolik basınç artışıyla ortaya çıkar (27). Ortopne, hastanın yatışından birkaç dakika sonra nefes darlığı ve sıkıntı nedeni ile oturur duruma geçmesidir. Ortopne sol ventrikül diastol sonu basıncı artışıyla pulmoner konjesyonun gelişmesine bağlıdır (27). KY olan hastalarda görülen öksürüğün nedeni pulmoner konjesyondur. Eforla gelişen kuru öksürük, nefes darlığının eşdeğeri olarak kabul edilir (27). Bitkinlik, yorgunluk ve iştahsızlık gibi sık görülen semptomlar kronik KY’ye özgül değildir ve kalp dışı nedenlerden de kaynaklanabilmektedir. Pulmoner konjesyonun en önemli fizik muayene bulgusu rallerin varlığıdır. Periferik ödem, hepatomegali, asit ve artmış venöz basınç sistemik venöz konjesyonun bulgularıdır. Optimal medikal tedavi altındaki hastalarda periferik konjesyon bulgusuna rastlanmayabilir. Bununla birlikte jugüler venöz basınç yüksekliği olmadığında, kalp yetersizliği tanısında periferik

ödem ve hepatomegali, düşük tanısal değer taşırlarç Taşikardi de KY için özgül değildir, ileri derecede KY olan ve özellikle beta bloker ile tedavi edilen hastalarda bulunmayabilir. Fizik muayenede S₃ duyulması da kalp yetersizliğini düşündürmelidir. Fizik muayenenin tanıda çok hassas olmaması nedeniyle ayırıcı ve kesin tanı amaçlı ek tetkikler kullanılır.

Tablo 2.4. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları

Nefes darlığı	Nörolojik yakınmalar (baş dönmesi, uykusuzluk, senkop)
Eforla oluşan nefes darlığı	Hepatojügüler reflü
Ortopne	Hepatomegali
Ayak bileği ödemi	Taşikardi
Öksürük İştahsızlık	Kalp büyümesi Santral venöz basınçta artma
Çarpıntı	S ₃ galo Kardiyak üfürümler
Akciğer dinleme bulguları	Pulsus alternans
Paroksizmal gece gelen nefes darlığı	
Periferik ödem	
Yorgunluk, halsizlik	
Boyun ven dolgunluğu	

2.1.7.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliği tanı ve takibinde rutin değerlendirmenin bir parçası olan EKG pek çok önemli bilgiyi sağlar. Normal EKG yaklaşık %90 olasılıkla sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu dışlar (29). Kalp yetersizliği bulunan hastaların büyük kısmında Ekg de; geçirilmiş miyokart enfarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, dal blokları, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler, SV hipertrofisi bulguları, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleri gözlenir. Dal blokları ve interventriküler iletim gecikmeleri KY hastalarında sık görülür ve iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresinin, prognozun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (30). İskemik kardiyomyopati tanısına sahip hastalarda özellikle anterior

derivasyonlardaki patolojik Qdalgaları ve sol dal bloğu azalmış ejeksiyon fraksiyonunun göstergesidir. Sol atrial dilatasyon ve sol ventrikül hipertrofisi sistolik olduğu kadar diastolik yetmezlikle de ilişkilidir ancak tanısal değeri düşüktür. Kalp yetersizliği durumunda herhangi bir değişim, fonksiyonel kapasitede azalma veya iskemik durumdan şüphe edildiği durumda EKG sınıf I endikasyonla yenilenmelidir. Ancak stabil seyreden kalp yetersizliği durumunda rutin EKG çekimi önerilmemektedir (13).

2.1.7.3. Telekardiyografi

Kalp yetersizliği tanısı koymak için oldukça sık kullanılan faydalı ve ucuz bir tanı yöntemi olan direkt grafiler klinik elektrokardiyografik verilerle birleştirildiğinde tanısal değeri artar (32). Direkt grafi değerlendirilirken göğüs kafesine ait cilt ciltaltı ve kemik dokuların bütünlüğü değerlendirildikten sonra; kalp boyutları, sınırları, akciğer parankimi, pulmoner vasküler yapılar ve anormal yoğunluklar değerlendirilmelidir (33). Kalp yetersizliğinde en sık ortaya çıkan bulgu kardiyomegalidir; telekardiyografide kardiyotorasik oranın %50 den büyük olması ile ifade edilir (33). Pulmoner konjesyon ise interlobar fissürlerde sıvı birikimi, kanın yeniden dağılımı (sefalizasyon), Kerley B çizgileri, yalancı tümör görüntüsü olarak saptanır. Çoğunlukla iki taraflı görülen pleural sıvı tek taraflı olduğunda en sık sağ pleural boşlukta görülür. İntertisiyel ve alveolar ödem ciddi SV işlev bozukluğunun önemli ve güvenilir bir işaretidir.

2.1.7.4. Laboratuvar Testleri

Kalp yetersizliği belirti ve bulguları hafif veya orta derecede ise rutin laboratuvar testleri genellikle normaldir. Ciddi KY olan hastalarda serum elektrolit düzeyleri yakından izlenmeli, prerenal azotemi; düşük kardiyak debiyi ve böbrek kan akımındaki azalmayı gösterirken, artmış kreatinin düzeyleri birincil veya kalp yetersizliğine ikincil olarak gelişen böbrek işlev bozukluğunu gösteriyor olabilir.

Hastalığın ilerlemesiyle birlikte genellikle aneminin ortaya çıktığı bilinmektedir. Karaciğer konjesyonuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Ayrıca ciddi KY olan hastalarda myokardiyal doku yıkımını gösteren serum troponin T düzeylerinde de yükselme olduğu bildirilmiştir (13). Tam panel biyokimya testleri, kalp yetersizliğinin etiyojisi hakkında bazı bilgiler verebilir. Koroner arter hastalığının değerlendirilmesi için lipid profili, homosistein, ürik asit ve açlık glukoz düzeyleri incelenmelidir. Özellikle atriyal fibrilasyonla sık birlikteliği olduğu bilinen hipertiroide tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca son zamanlarda, KY ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaya başlanan ve yarı ömrü kısa olan B tipi natriüretik peptit (BNP), diyastol sonu basınç ve hacim artışına yanıt olarak ventriküllerden salgılanır ve hastanın klinik durumu hakkında önemli bilgiler verir (13). KY belirtileri ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinde iken BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin tanısallık açısından duyarlılığını artırır. Konjesif KY'nin tanısında, yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmeye halen araştırma konusu olan biomarkerlerdir (34). KY'de aşırı kullanılan diüretik, ACE inhibitörleri ve bazen potasyum tutucu diüretikler böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Hiponatremi ve böbrek fonksiyon bozukluğu KY'de kötü prognoz değişkenleri olarak bilinmektedir (13). İdrar analizi; proteinüri ve glukozürinin saptanmasında yararlıdır ve klinisyeni altta yatan diyabet ve renal sorunların varlığı açısından uyarıcı olmaktadır. Karaciğer enzimlerinde yükselme artmış hepatik konjesyonla ilişkili olabilir. Tirotoksikoz nedeniyle olan KY sıklıkla yüksek ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyonla ilişkilidir.

2.1.7.5. Ekokardiyografi

Klinik kardioloji pratiğinde kalp yetersizliği tanısı takibi amacıyla kullanılan ve hastalığa dair en kesin bilginin alındığı non invaziv tetkiktir. Kardiyak anatomi ve işlevi hakkında detaylı bilgi verir. KY ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde LVEF, LV boyutları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır (1). Ekokardiyografi yokluğunda ise radyonüklit ventrikülografi ile EF ve hacim durumu

değerlendirilebilir (1). Ekokardiyografi, maliyetinin düşük, hızlı değerlendirilebilir olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. İki boyutlu ekokardiyografi ile genel anlamda kalbin anatomik ve işlevsel durumu hakkında bilgi edinilir. Hastaların modifiye Simpson yöntemi ile her iki ventrikül EF'si ölçülmektedir. İstirahat LVEF değeri %40-45'in üzerinde olanlar korunmuş LV sistolik işlevi olarak kabul edilir (13). Ekokardiyografi ile atriyum ve ventrikül boyutları, işlevleri ve bölgesel duvar hareket bozuklukları değerlendirilebilir. Ayrıca perikardiyal sıvı varlığı ve konstriktif perikarditte bulunan kalınlaşma ve kalsifikasyonlar da saptanabilir. İnfiltratif veya restriktif kardiyomiyopatide görülen miyokarda ait tipik özellikler görülebilir. Buna ek olarak ekokardiyografide bulunan Doppler özelliği sayesinde kaçak akımlar izlenebilir, kalp boşlukları arasındaki basınç farkları ve geçen hacim miktarları hesaplanabilir. Önemli bir başka nokta ise kalbin diyastolik işlevinin ekokardiyografi ile saptanabiliyor olmasıdır.

2.1.7.6. Radyonüklid Anjiyografi

Sol ve sağ ventrikül hacimlerini ve sistolik işlevlerini değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. İşlem sırasında radyoaktif izotop ile işaretli alyuvarlar kullanılır. Radyonüklit ventrikülografi ejeksiyon fraksiyonunun daha doğru ve güvenilir olarak ölçülebilmesini sağlar. Ancak ölçüm yönteminin pahalı olması, işlem sırasında radyasyona maruz kalınması ve sol ventrikül duvar kalınlıklarını kısıtlı olarak değerlendirebiliyor olması bu yöntemin dezavantajlarıdır. Yöntem, ^{99m}Tc-perteknetat ile işaretlenmiş homolog alyuvarların kalp boşlukları ve büyük damarlardaki dağılımının görüntülenmesi ile gerçekleştirilir. Görüntü alınırken EKG yardımı ile bir kalp atımı zamanı R-R dalgası arasında 16-32 adet eş zamanlı görüntü olmak üzere 5-15 dakika boyunca kayıt alınır. Bu şekilde sistol ve diyastol sonu görüntüleri elde edilir. Ventrikül ve atriyumlar morfolojik olarak değerlendirilirken, ventrikül hacimleri hesaplanarak ejeksiyon fraksiyonu, ventrikül dolum hızı, ejeksiyon hızı gibi sistolik ve diyastolik işlev değişkenleri nicel olarak hesaplanabilir. Ventriküler işlevin değerlendirilmesi gereken tüm hastalıklar radyonüklit

ventrikülografinin endikasyonları içindedir. Ayrıca diyastolik işlev bozukluğu bu yöntemle daha erken dönemde tanımlanabilir.

2.1.7.7. Egzersiz Testi

Kalp yetersizliği tanısı için egzersiz testinin sınırlı bir değeri vardır. Ancak normal maksimal egzersiz testi ile KY tanısı dışlanabilmektedir. Egzersiz testinin KY olan hastalarda ana uygulama alanı fonksiyonel kapasite tayini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz açısından sınıflandırma yapılabilmesidir. 13 Egzersiz testi ile fonksiyonel kapasite tayini kardiyak olay gelişimi için de güvenli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel kapasite metabolik eşdeğer (METS) değeri ile ifade edilmekte olup, 40 yaşındaki 70 kg ağırlığında bir insanın istirahat halindeki oksijen tüketimi 3,5 ml/kg/dk veya 1 MET olarak kabul edilmektedir. 35 Buna göre >10 METS çokiyi, 7-10 METS iyi, 4-7 METS orta, <4 METS ise düşük fonksiyonel kapasiteyi göstermektedir (36).

2.1.7.8. Holter Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliği tanısında değeri yoktur, ancak KY belirtileri artış gösteren hastalarda atriyal ve ventriküler aritmilerin süresi, sıklığı ve biçimini göstermede kullanışlı olabilmektedir (13).

2.1.7.9. Girişimsel Tanı Yöntemleri

Kalp yetersizliği tanısını koymak için girişimsel incelemelere gereksinim yoktur. Ancak KY'nin etiyolojisini belirlemek amacıyla girişimsel işlemler kullanılabilmektedir (13).

2.1.7.9.1. Koroner Anjiyografi

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünölen akut dekompanzasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda ilaç tedavisi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (13). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik dilate kardiyomiyopati düşünölen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanması da yararlıdır.

2.1.7.9.2. Hemodinamik İşlem

Akut dekompanse kalp yetersizliği olan ve uygun tedaviye yanıt alınmayan hastalarda, hacim fazlalığına neden olan dinamik mitral yetersizliğinde ve tedaviye dirençli KY ile kronik akciğer hastalığının ayırıcı tanısının yapılmasında hemodinamik izlem (Swanz-Ganz katateri) faydalı bir incelemedir (13). Rutin sağ kalp kateterizasyonu KY tedavisinin düzenlenmesi açısından önerilmemektedir.

2.1.7.9.3. Endomiyokardiyal Biyopsi

Nedeni belirlenemeyen kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir. Biyopsi ayrıca restriktif kardiyomiyopati ve konstrikatif perikardit arasında ayırım yapılmasında yardımcıdır (13). ACC/AHA kılavuzunda KY olan hastalarda özgül ve tedaviyi etkileyebilecek bir nedenden kuşkulandığında endomiyokardiyal biyopsi uygulanması önerilmekte ancak KY’de rutin endomiyokardiyal biyopsi önerilmemektedir (13).

2.1.8. Kalp Yetersizliğinde Tedavi

Kalp yetersizliği tedavisi evresine göre belirlenir. Ventriköl hasarının ön planda olduğu başlangıç aşamasında altta yatan etiyolojinin ve uygun tedavinin

belirlenmesi önemlidir. KY tedavisi ilaç dışı, ilaçla, mekanik destek ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılabilir.

2.1.8.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi

Son yıllarda kalp yetersizliği tedavisindeki ilaçla tedavi ve girişimsel yaklaşımlarda kaydedilen önemli gelişmelere karşın ilaç dışı yaklaşım ilkeleri halen önemini korumaktadır. Bu yaklaşım ilkelerinin başlıcaları hasta ve ailenin eğitimi, kilo izlemi, ideal kilonun sağlanması/korunması, diyet ve egzersizdir. Bu ilaç dışı yaklaşımlar bazen hasta uyumunun düşük olacağı düşüncesiyle gözardı edilebilmektedir ancak, unutulmaması gereken bir nokta, bu yaklaşımlara uyumu düşük olan hastaların ilaç tedavisine de uyumlarının düşük olacağıdır.

Kalp yetersizliğinin tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar:

- İçiliyorsa sigaranın bırakılması
- Fazla kiloların verilmesi
- Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin kontrolü
- Alkolün bırakılması
- Günlük tuz alımının 3 gramı geçmemesi
- Yapabileceği kadar fiziksel etkinliğe izin verilerek fiziksel kondüsyonun korunması ve düzeltilmesi
- Enfeksiyonlara karşı aşılınmak
- İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması.
- Nonsteroit antienflamatuvar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem, kısa etki süreli dihidropridinler), trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler ve lityum benzeri ilaçlardan kaçınılması

2.1.8.2. Kalp Yetersizliğinde İlaçla Tedavi

2.1.8.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Kalp yetersizliği ilerlemesinin ve mortalitenin en önemli nedeni olan nörohormonal aktivasyonu baskılayan vazgeçilmez ilaç gruplarından biridir. ESC'nin 2005 kılavuzu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ACE inhibitörleri) semptom olsun yada olmasın, SVEF < % 40-45 olan hastalarda yaşam süresi ile fonksiyonel kapasiteyi koruması ve hastaneye başvuru azaltması nedeniyle NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önermektedir (13). Sıvı birikimi olmayan hastalara başlangıç tedavisi olarak, sıvı birikimi olan hastalara ise diüretik tedavi ile beraber verilmelidir. Akut miyokart enfarktüsü sonrası yeniden enfarktüs ve KY sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır (13). Hastalar için ACE inhibitörleri, çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde, düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen en yüksek doza kadar çıkılmalı ve hastaların klinik düzelmesine göre doz ayarlanmalıdır (13).

2.1.8.2.2. Diüretikler

Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde ilk adım sıvı retansiyonunun kontrol altına alınmasıdır. Diüretikler sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ve periferik konjesyonu olan hastaların semptomatik tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır. Diüretik kullanımı ile hastaların nefes darlığının hızlı bir şekilde düzelmesi ve egzersiz toleransının artması nedeniyle sıvı yükü olan hastalara rutin olarak önerilmektedir (13,37). Bu ilaçların yaşam süresi üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışma olmamakla beraber, ACE inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalara tolere edilebildiği ölçüde verilmelidir.

2.1.8.2.3. Aldosteron Reseptör Blokerleri

ESC kılavuzunda NYHA sınıf III-IV ve SV işlev bozukluğu olan hastalarda önerilmektedir. NYHA sınıf III ve IV KY olan hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (13). Dahaönceki yıllarda sadece spironolakton tedavisi (RALES çalışması) önerilerken, miyokart enfarktüsü sonrası SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda eplerononun faydasının gösterilmesi ile (EPHESUS çalışması) bu ilaç da kılavuzlardaki yerini almıştır (13).

2.1.8.2.4. Beta Blokerler

Kalp yetersizliğinde dolaşan katekolaminlerin ve buna bağlı sempatik uyarı artışının ortaya çıktığı ve bu durumun KY'nin patofizyolojisini kötü etkilediği bilinmektedir (38). Beta blokerler iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati ve SVEF'si azalmış tüm hasta gruplarında diğer tedavilere ek olarak, kontrendike olmadığı sürece önerilmektedir. Bu yararlı etkileri farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, SVEF'si azalmış olan hastalarda benzer olarak ortaya çıkmaktadır (13). Miyokart enfarktüsü sonrası SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda KY belirtilerinden bağımsız olarak verilen beta blokerler ACE inhibitörleri gibi mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır (39). KY'de önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdur (13).

2.1.8.2.5. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) semptomatik KY olan hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir (13). ARB ve ACE inhibitörleri miyokart enfarktüsü sonrası gelişen KY ve SV sistolik işlev bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir. ACE inhibitörü almasına rağmen semptomatik olan hastalarda mortaliteyi azaltmak amacıyla ACE inhibitörü ile birlikte ARB

kullanılması önerilmektedir. Ayrıca bu hasta grubunda kombine tedavi ile hastaneye yatış sıklığında azalma da sağlanmaktadır (13).

2.1.8.2.6. Kardiyak Glikozidler

Kardiyak glikozidler atriyal fibrilasyon varlığında KY'nin tüm evrelerinde yararlıdır (13). Atriyal fibrilasyon varlığında beta bloker ile birlikte digoksin kullanımı bu ilaçların tek kullanımından daha etkili bulunmuştur (13). Digoksin tedavisi sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmamakla beraber tüm ilaçların kullanıldığı KY tedavisine rağmen belirtileri gerilemeyen hastalarda hastaneye yatış sıklığını azaltması ve belirtileri geriletmesi nedeniyle önerilmektedir (13).

2.1.8.2.7. Vazodilatatör Tedavi

Vazodilatatör tedavinin KY'de bazı özel durumlar hariç özgül bir rolü yoktur. Ancak ACE inhibitörü ve ARB kullanılamayan durumlarda hidralazin/isosorbit dinitrat kombinasyonu kullanılabilir. Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez. Ancak nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınması olan hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir (13). Alfa blokerlerin KY'de kullanımı ise önerilmemektedir. Sistolik işlev bozukluğuna bağlı KY olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri kesinlikle önerilmemektedir, hatta verapamil ve diltiazem kontrendikedir (13).”

2.1.8.2.8. Pozitif İnotropik Tedavi

Tekrarlayıcı ya da uzun süreli oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir. Pozitif inotropik olarak sık olarak kullanılan dobutamin tedavisinin prognoz üzerine olan etkisi net

bilinmemektedir. Fosfodiesteraz inhibitör olan milrinon, beta bloker kullananlarda daha iyi bir tercih olabilir. Yeni kullanılmaya başlanan ve etkisini kalsiyum duyarlılaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan kronik KY'nin akut dekompanzasyonunda kullanışlı bir tedavidir. Levosimendan tedavisi sistolik işlev bozukluğuna bağlı semptomatik KY'si olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (13).

2.1.8.2.9. Antiaritmik Tedavi

Kalp yetersizliğinde beta bloker haricinde diğer antiaritmik ilaçların genel olarak endikasyonu yoktur. Atrial fibrilasyon, devamlı yada devamlı olmayan ventriküler taşikardi gibi durumlarda anti-aritmik tedaviye gereksinim olabilir. Sınıf I anti-aritmik ilaçlar mortaliteyi artırması, hemodinamik bozukluğa ve yeni aritmilere neden olabildiğinden önerilmemektedir (13). Sınıf II antiaritmik olan beta blokerlerin, ani ölümü azaltması nedeniyle tek yada amiodaron ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (13). Sınıf III antiaritmik olan amiodaron, atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve sürekli yada süresiz ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir. Ancak KY'de aritmi yoksa rutin amiodaron tedavisi önerilmemektedir (13).

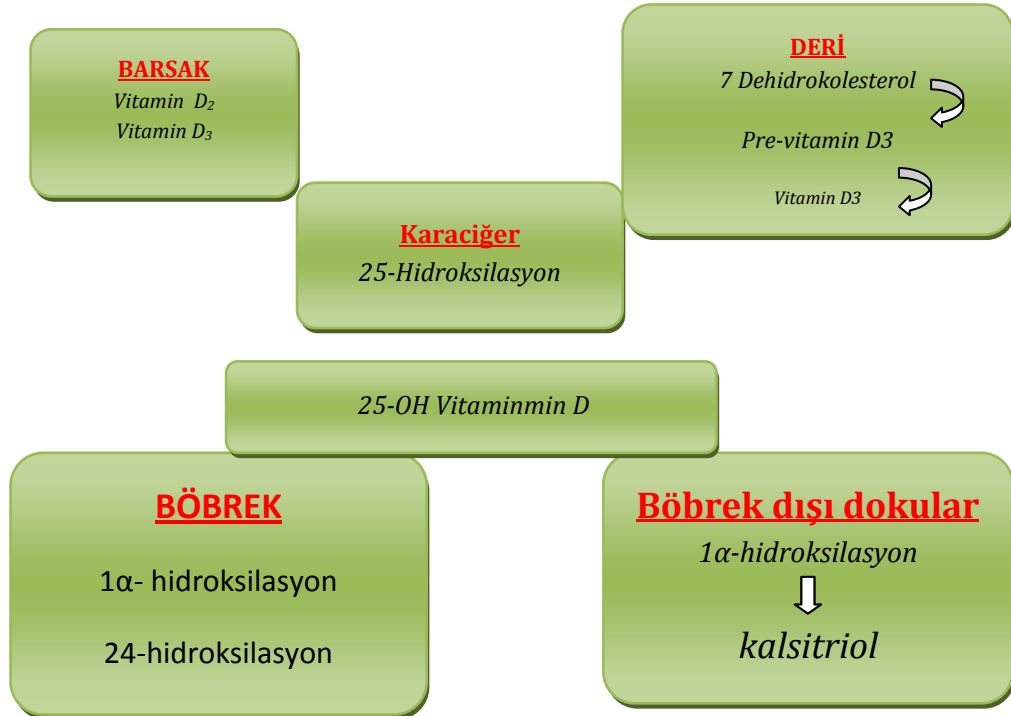
2.1.8.2.10 Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi

İleri derecede semptomatik NYHA sınıf III-IV KY olan, EF <% 35 ve QRS süresi >120 ms olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla yerleştirilebilen kardiyoversiyon defibrilatörü (ICD) ile iki ventriküllü kalp pili önerilmektedir. ICD tek başına ani kalp durması öyküsü olan yada sürekli ventriküler taşikardi ile beraber SV sistolik işlevi bozuk olan hastalara önerilmektedir (13). Kalp transplantasyonu ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem KY'de optimal ilaç tedavisine rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir (13).

2.2. KALP YETERSİZLİĞİ VE D VİTAMİNİ

2.2.1. D vitamini

Canlılar varoluşlarından itibaren vücutlarında bulunan D vitamini için güneşe ihtiyaç duyarlar (Holick, 2003, 2007). Cilt güneş ışığı ile temas ettiğinde ultraviyole B radyasyonu (UVB 290-315 nm) ciltten 7- dehidrokolesterol tarafından epidermis ve dermiste absorbe edilip pre-vitamin D₃ formuna dönüşür (Şekil 2.1). Bir kez oluşan pre vitamin D₃ vücut ısısı ile isomerizasyona uğrayarak vitamin D₃ formuna dönüşür. Gün ışığının vücuda değme açısı bu noktada çok önemlidir (zenith açısı). Ozon tabakası ultraviyole B radyasyonunun dünya yüzeyine inmesini büyük ölçüde engellediğinden sabah saatlerinde ve geç öğleden sonra vitamin D sentezi büyük ölçüde azalmaktadır. 35. paralel ve yukarısında yaşayan insanlarda zenith açısı çoğunlukla eğik olduğundan ekim ve mart ayları arasındaki dönemde vitamin D sentezi büyük ölçüde azalmaktadır. Daha yüksek enlem aralıklarında yaşayanlarda bu düşük sentez dönemi daha da uzamaktadır.



Şekil 2.1. Vitamin D sentez basamakları

Çok az miktarda gıda doğal vitamin D₃ içermektedir bunlar; yağlı balıklar (somon vb.), uskumru, ringa balığı ve mantar türleri de değişken miktarlarda D₂ vitamini içerirler. Birleşik devletlerde süt, ekmek, bazı yoğurt ve peynirler vitamin D bakımından yapay olarak güçlendirilerek markete çıkmaktadırlar. Avrupada bazı margarinler, tahıl ürünleri, İsveç ve Finlandiya gibi kuzey ülkelerinde ise erken çocukluk döneminde sıkça tüketilen süt ve ürünleri yapay olarak D vitamini açısından zenginleştirilmektedir (holick 2007). Ancak 100 IU olarak belirlenmiş zenginleştirme miktarı çocuklarda rikets gelişimini engellemekle birlikte erişkenlerdeki vitamin eksikliğini gidermek için yetersiz görünmektedir.

Ağızdan destek olarak alınan her 100 IU D vitamini kandaki 25- OH vitamin D düzeyinin ancak 1 ng/ml düzeyinde artışını sağlamaktadır (Heaney et al., 2003; Holick et al., 2008). 2010 Türkiyesinde D vitamini açısından zenginleştirme çoğunlukla çocuk mamaları için uygulanmakla birlikte Tarım ve Sağlık Bakanlıklarının bu alanda ortak destekleme çalışmaları sürmektedir.

İnsan vücudunda ciltten sentezlenen veya dışarıdan alınan vitamin D karaciğerde hidroksilaz enzimleriyle 25-OH vitamin D formuna dönüşür ve renal yolla 1 α – hidroksilazla direkt olarak vitamin D₃ (kalsitriol) formuna dönüşür. Bu basamak PTH kontrolü altındadır. Vitamin D reseptörleri vücutta osteoblastlar, myositler, kardiyomyositler, pankreas X hücreleri, endotel hücreleri , nöronlar ve bağışıklık sistemi hücrelerine kadar çok çeşitli yapılara yerleşmiştir. VDR nin hem sitoplazmada hem de hücre zarına bağlı olan formları tespit edilmiş olup kalsitriol sistemik kalsiyum metabolizmasının en önemli düzenleyicisi olarak özellikle serum kalsiyum homeostazını sağlamada çok önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla aktif D vitamini olan kalsitriol duodenal mukozadan aktif kalsiyum taşınmasını, kemikten kana kalsiyum geçişini ve böbrekten aktif kalsiyum taşınmasını düzenler ayrıca kalsitriol pek çok hücrede hücre içi kalsiyum metabolizması regülasyonu ile ve sitokin sentez ve salgısında düzenleyici rol üstlenir. Vitamin D₃ böbrek dışında da lokal 1 α -OH enzimleriyle de myokard, plasenta, deri ve gastrointestinal sistem gibi pek çok böbrek dışı dokuda sentezlenir. Renal doku dışında sentezlenen Vitamin D₃ yakın zamanda saptanmış önemli bir otokrin rol üstlenir. Lokal olarak üretilen Vitamin D₃ düzeyi kanda serbest halde dolaşan 25(OH) Vitamin D ile belirlenir.

2.2.2 D vitamini eksikliği ve Kardiovasküler sistem

2.2.3 D vitamini eksikliği, D vitamini düzeyi ve evreleri

D vitaminin kan düzeyine göre evreleri eksiklik, yetersizlik, hipovitaminoz, yeterli düzey ve toksik düzey olarak ayrılabilir. D vitamini eksikliği aktif d vitamini metabolitinin hedef hücrelerde bulunmaması olarak tanımlanır. Vitamin D eksikliği durumunda rikets, osteomalazi, myopati ciddi sekonder hiperparatiroidi ve kalsiyum emilim bozuklukları görülebilir. D vitamininin renal sentezi substrat bağımlı hale gelir ve kandaki 25-OH D seviyeleri 30-40 nmol/L altına düştüğünde renal sentez de baskılanır. Bu veri Lips ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yayımlanan 8. dekadında olan yaşlıları inceledikleri çalışmalarında saptanmakla birlikte bu çalışma ardından yapılan incelemelerde diğer yaş gruplarında da bu verinin doğru olduğu gösterilmiştir. Çocuklar ve genç erişkinler incelendiğinde kış aylarında 30-32 nmol/L olan 25(OH)D düzeylerinin yaz aylarında belirgin derecede yükseldiği gözlenmiştir (39). Yetersizlik düzeylerinde hafif hiperparatiroidi ve barsaklardan azalmış kalsiyum emilimi gözlenir, ancak ciddi klinik semptomlar bu evrede gözlenmez. Azalmış Vitamin D düzeylerine karşılık kan düzeyleri artan PTH; renal Vitamin D sentezini ve 1 α -OH aktivitamesini artırır ve serum kalsiyum düzeyini normal aralıkta tutmaya çalışır (40). Sonuç olarak serum kalsitriol düzeyleri PTH'nun kan düzeyinin artması karşılığında sabit kalır (41). Bu durumda dahi serum kalsitriol ve PTH arasındaki negatif feedback mekanizma sağlam olarak kaldığından kan PTH düzeylerinde normalin üzerine çıkış nadiren gözlenir (42). Bu nedenle bu evrede D vitamini eksikliğini saptamak sadece 25(OH)D düzeylerinin ölçümüyle mümkün olabilir. Hipovitaminoz durumu; vücudun Vitamin D depolarının fizyolojik sınırın altında olduğunu tanımlayan bir evredir. Sadece çok hafif fonksiyonel bozukluklar görülür ve PTH düzeyleri çok küçük miktarlarda artar. Yeterli düzey durumunda ise Vitamin D bağımlı tüm vücut fonksiyonları sorunsuz ilerler. Toksisite durumunda barsaktan aşırı artmış kalsiyum emilimi ve kemikten yoğun mineral kaybı gibi Vitamin D bağımlı yan etkiler oluşur. Genç sağlıklı erişkinlerde yapılan incelemelerde 25(OH)D düzeylerindeki azalmada da PTH seviyelerinde artma görülür. Bu durum Vitamin D eksikliğinin yol açacağı kronik eksiklik ilişkili hastalık durumlarının erken tespitinde önemli yer tutar.

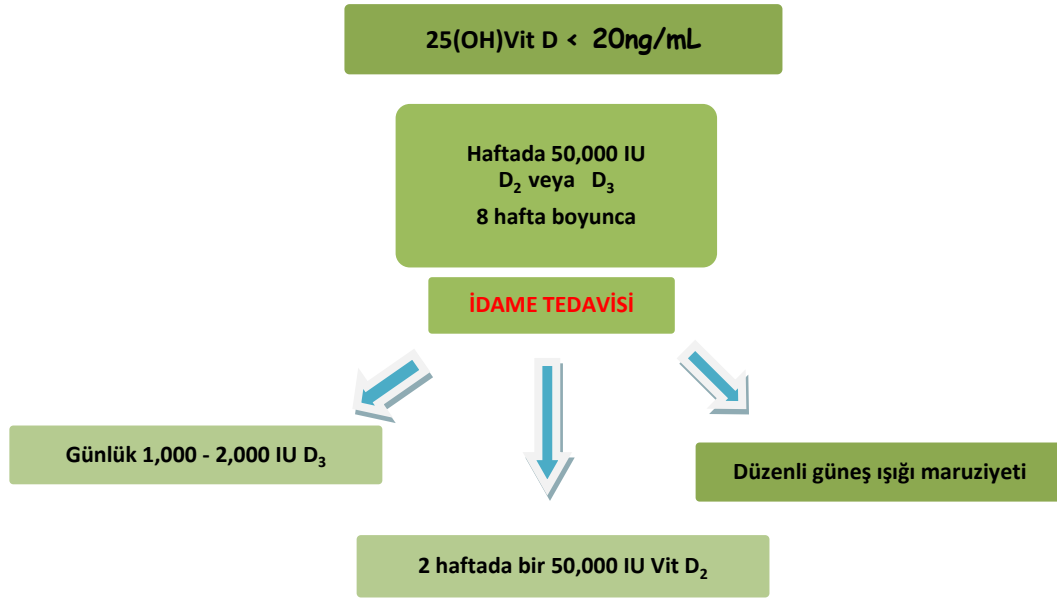
Vitamin D eksikliği bireysel olarak hafif sonuçlar yaratsa da, toplum geneline bakıldığında gerek hasta sayısı gerek değişik patofizyolojik süreçler göz önüne alındığında büyük sonuçlar doğuracaktır. Uzun süreli Vitamin D eksikliğine sahip bireyler eksikliğe bağlı kronik hastalıklar geliştirme açısından en yüksek riske sahip olanlardır. 25(OH) serum düzeyleri tek başına PTH serum kaonsantrasyonunu düzenlemezler, buna diyetle alınan kalsiyum düzeyleri de dahildir. Diyetle alınan 1 gr kalsiyum desteği kan PTH düzeylerinin 2 saat içinde %50 azalmasına sebep olur (43). Ayrıca yaşla beraber azalan glomeruler filtrasyon hızı da PTH kan düzeylerinde yaşla görülen artış üzerinde etkilidir (44,45).

Tablo 2.5. 25 (OH) Vitamin D serum düzeylerine göre sınıflandırma

Eksiklik	< 25 nmol/L	Rikets, osteomalazi, myopati, kalsiyum malabsorbsiyonu, ciddi hiperparatiroidi, düşük 1,25 (OH) Vitamin D düzeyleri, bozulmuş immun ve kardiyak fonksiyonlar
Yetersizlik	25 – 49,9 nmol/L	Azalmış kemik mineral dansitesi, bozulmuş kas fonksiyonları, azalmış kalsiyum emilim oranı, artmış parathormon düzeyleri, hafif derece azalmış 1,25 (OH) Vitamin D düzeyleri
D hipovitaminozu	50 – 99,9 nmol/L	Azalmış vücut Vitamin D depoları, minimal artmış parathotmon düzeyleri
Yeterli düzey	100- 250 nmol/L	Vitamin D bağımlı fonksiyonlar normal olarak çalışır.
İntoksikasyon	>500 nmol/L	Yumuşak doku kalsifikasyonları, barsaklardan bozulmuş kalsiyum emilimi, hiperkalsemi

Hafif düzeyde fosfat retansiyonu ya da azalmış kalsitriol sentezi de PTH düzeylerini yükseltebilir, ancak serum 25(OH) D düzeylerinde azalma PTH yükselmesinin en önemli ve sık sebebidir (46).

Tablo 2.6. D vitamini eksikliği tedavisi.



2.2.4. Dünyada D vitamini

Güneş kaynaklı UVB D vitaminin en önemli kaynağıdır. Mc Kenna ve arkadaşları Kuzey Amerika ve Avrupada yapılmış pek çok Vitamin D çalışmasını özetleyip genç erişkin ve yaşlı popülasyonda Vitamin D seviyelerini belirleyen bir yayın sağlamıştır (71). Buna göre 8. Dekadını yaşayan yaşlı popülasyon yıl boyunca normalin alt sınırında 25 (OH) D düzeylerine sahip görünmektedir. Avrupada yaşayan genç erişkilere bakıldığında ise çoğunluğun kış aylarında yetersizlik sınırında 25(OH) D düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Eski çalışmalar gözden geçirildiğinde yaz aylarındaki 25(OH)D düzeylerinin kış aylarına oranla iki kat yüksek olduğu görülmüş ve toplumun ortalama 25(OH)D düzeylerinin 84 nmol/L düzeyinde olduğu saptanmıştır. Avrupada yapılmış SENECA çalışması Mc Kenna'nın sonuçlarını doğrular nitelikte bilgiler sağlamış ve Yunanistan'da ve İskandinavya'da yaşayan yaşlı popülasyonun ortalama serum 25(OH)D düzeyleri 22 nmol/L ile 45 nmol/L arasında ve yetersizlik düzeylerinde olduğunu göstermiştir. İslami şekilde giyinen premenopozal kadınlarda değerlendirilen 25(OH) D düzeyleri

eksiklik aralığında tespit edilmiş ve bol güneş alan ülkemizde bu giyim tarzının sebep olduğu Vitamin D eksikliği ortaya koyulmuştur (70).

Vitamin D eksikliği için etiyolojik faktör sadece giyim şekli değildir. Gün içi çalışma saatlerinde kapalı alanlarda kalan ve günlük yaklaşık 30 dakika gün ışığı ile temas eden sağlık çalışanlarında da eksiklik tespit edilmiş; gün ışığı ile temas süresi kadar temas eden yüzey alanı da önemli bir etken olarak saptanmıştır. Holick ve arkadaşları (47,48). Gannage, Yared ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları araştırmada sadece ellerin, kolların, yüz ve boynun açıkta kalmasıyla günlük 15mg düzeyinde Vitamin D sentezlendiğini saptayarak, yayınlarında bu düzeyin eksikliği gidermekte yetersiz olduğundan bahsetmiş ve daha ileriki çalışmalara atıfta bulunarak yeterli yüzey alanı tespitinin yapılmasının faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (47).

2.2.5. Kardiyovasküler hastalıkların mevsimsel ve coğrafik değişiklikleri

Kardiyovasküler hastalık mortalitelerinin kış aylarında arttığı iyi bilinen bir veridir. Mortalitenin en yüksek seviyede görüldüğü ve mevsimsel olarak en fazla dalgalanmanın yaşandığı yerler ise 30-50. kuzey ve güney paraleller arasında kalan alanlardır. Kutup dairesi yakınlarında ya da ekvatora doğru inildikçe mortalitede mevsimsel değişiklik ileri derecede azalır (49). Ilımlı iklimlerde yıllık mortalite yaklaşık %20 oranındadır. Mevsimsel mortalite artışı özellikle kış aylarında artan kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıklarına bağlıdır. Pek çok biyolojik ve çevresel sebep bu mevsimsel farka etki edebilir, bunların içinden en önemlisi ortam sıcaklığındaki değişimdir (50).

Bununla birlikte sadece hava sıcaklığı değişimi bu mortalite farkını açıklamak için yeterli değildir. Güneş kaynaklı UVB radyasyonundaki değişim ve Vitamin D sentezindeki azalma da kalp yetersizliği ve diğer kardiyovasküler hastalıkların mevsimsel mortalite değişimini açıklamaya katkıda bulunur (51,52,53). Vitamin D eksikliği hipotezini merkez Avrupa ülkelerinde etkinliği kanıtlansa da İskandinavya ve ekvator bölgesinde anlamlı yıllık değişim oranları ve mortalite

bağıntısı saptanmamıştır. Koroner arter hastalığına ek olarak tromboembolik olaylarda da mevsimsel fark mevcuttur ve kış aylarında olay sıklığı artmaktadır (54,55). Güneşin kardiyovasküler mortalite ilişkisini saptamak amacıyla İsveç’li 40,000 kadın üzerinde 11 yıl süren bir araştırma yapılmıştır (56). Katılımcıların %74’ü çalışma başlangıcında detaylı bir sorgulamaya tabi tutulmuş ve güneş alışkanlıkları hakkında bilgi edinilmiştir. 11 yıllık izlem boyunca 313 tromboembolik atak gözlenmiş olup; yaz aylarında, tatil beldelerinde ya da kış gezilerinde güneşlenen kadınların tromboembolik olay riskinin %30 azaldığı saptanmıştır. Mevsimsel varyasyonlara ek olarak coğrafik konumun da Vitamin D düzeyi ve koroner arter hastalığı oranlarıyla ilgili olduğu saptanmıştır. İskoçya’da yapılan bir araştırmada 40 nmol/L altında saptanan 25(OH)D kan düzeylerine sahip kişi sayısı İngiltere’dekinin iki katı saptanmış ve araştırma sonunda ortaya çıkan koroner arter hastalığı sıklığı güney İngiltere ortalamasının iki katı olarak ortaya koyulmuştur. (57) Son zamanlarda yapılmış İsveç çalışmasında coğrafi yüksekliğin de koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği mortalitesi ile yakından ilişkili olduğu ve her 1000 metre yükseklik artışı için mortalitenin koroner arter hastalığında %22, inmede %12 azaldığı saptanmıştır (58).

2.2.6. Vitamin D düzeyi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite ilişkisi

Son yıllarda Kuzey Amerika ve Avrupa kaynaklı kardiyovasküler mortaliteyi konu alan pek çok çalışma yayın sürecini tamamlayarak literatüre yerleşti. Framingham off-spring çalışmasına katılan 1739 kişi incelendiğinde 25(OH)D düzeyleri bakımından eksiklik ya da yetersizlik saptanmış olan kişilerin myokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği bakımından 25(OH) D düzeyi normal olanlara göre %62 daha yüksek riske sahip olduğu gözlenmiştir (59). 18,225 erkek katılımcıyı içeren bir vaka kontrol çalışmasında (60) 25(OH)D düzeyleri düşük olan katılımcıların MI riski Vitamin D eksikliği olmayanlara göre %109 yüksek saptanmıştır (60). LURIC çalışmasında (Ludwigshafen risk and Cardiovascular Health) 3258 kadın ve erkek katılımcıya yapılan koroner anjiyografi sonuçları

karşılaştırılmış olup, öyküsünde SVO olan 274 katılımcının serum Vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (61). Ek olarak takip boyunca ölümcül inme, ani kardiyak ölüm ve kalp yetersizliğinden ölüm riski bazal Vitamin D seviyeleriyle ters orantılı saptanmıştır (62). LURIC çalışmasında 769 ölümün 463'ü kardiyovasküler sebeplerden olmuş, çok değişkenli risk analizi yapıldığında en yüksek Vitamin D seviyesine sahip çeyrekle karşılaştırıldığında (71 nmol/L); en düşük Vitamin D (Vitamin D 19,0 nmol/L) düzeyine sahip ilk çeyrekte mortalitenin %122, ikinci en düşük çeyrekte (33 nmol/L) %82 oranında daha fazla olduğu saptanmıştır.

Hollanda'dan yapılan toplum tabanlı prospektif bir çalışmada 614 kadın ve erkek katılımcı 6,2 yıl izlenmiştir. Katılımcılardan hayatını kaybedenlerin sayısı 51 olarak belirtilmiş ve bunların 20 tanesi kardiyovasküler sebeplerden ölmüşlerdir (63). Ortalama Vitamin D düzeyleri 50-60 nmol/L arasında değişen çalışma popülasyonunda en düşük Vitamin D düzeyine sahip çeyrekte diğer çeyreklere oranla tüm sebeplerden ölüm için %97, kardiyovasküler mortalite için % 438 artmış riske sahip olarak saptanmıştır. Bu veriler azalmış Vitamin D düzeylerinin total mortalite ve daha da güçlü olarak kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkisini ortaya koymuştur (63).

Düşük Vitamin D düzeylerinin kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olması 3408 NHANES III katılımcısının sonuçlarının incelenmesi ile de desteklenmiştir. 7,3 yıllık ortalama takip süresi boyunca katılımcıların 1493 tanesi (%44) hayatını kaybetmiş olup bu ölümlerin 767 tanesi kardiyovasküler nedenlerle olmuştur. Demografik özellikler, cinsiyet ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından gruplar eşitlendiğinde bazal 25(OH) D düzeyleri tüm nedenlere bağlı ölümle ters orantılı olarak ortaya çıkmıştır. Hesaplanan risk 25(OH) D düzeyinin her 10 nmol/L artışında %5 azalmıştır. 100 nmol/L düzeyine sahip katılımcılarla karşılaştırıldığında 25 nmol/L ve daha düşük kan 25(OH) D düzeyine sahip bireyler ek olarak %83 oranında artmış tüm nedenlere bağlı ölüm riskine sahiptir. Gruplar incelendiğinde Vitamin D eksikliğinin mortaliteye yaptığı katkının kardiyovasküler ölümden non kardiyovasküler ölümden daha belirgin olduğu görülmektedir. Kanıtlar ayrıca Vitamin D düzeyi 37,5 nmol/L altında olduğunda hipovitaminozun tip II DM,

metabolik sendrom, bozulmuş açlık glukozunda, düşük HDL düzeyinde ve arteriel hipertansiyonda da etkili olduğunu göstermektedir (NHANNES III). Kanıtların ışığında çocukluk döneminde alınacak önlemlerle ileriki hayatta karşılaşılabilecek kronik hastalıklarla mücadelenin daha da kolay olacağı öngörülmektedir.

Tüm dünyada ölümün en sık sebebi kardiyovasküler hastalıklardır; yapılmış çalışmaların tümünü kapsayan bir metanalizde orta ve ileri yaş düşük Vitamin D düzeyine sahip erkeklerde yapılan Vitamin D destek tedavisi ile tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında plaseboya göre anlamlı azalma tespit edilmiştir (63,64). Bu azalma 5.7 yıl boyunca %7 olarak saptanmıştır. Ancak metaanalize dahil edilen çalışmalar primer olarak tüm nedenlere bağlı ölümü ya da kardiyovasküler mortaliteyi incelemek için dizayn edilmemişlerdir. Bu nedenle büyük randomize çalışmalara bu alanda ihtiyaç vardır. Yakın zamanda yapılan iki büyük randomize çalışmada son dönem kalp yetersizliği olan hastalara verilen 1,25(OH) Vitamin D formunun 25(OH)Vitamin D formuna göre 1 yıllık mortaliteyi daha anlamlı şekilde azalttığını ortaya koyulmuştur (65,66).

Genel olarak bakıldığında son dönem kalp yetersizliği hastalarında mortalite oranları oldukça yüksektir. En düşük Vitamin D (ortalama: <25 nmol/l) çeyreğinde bulunan hastaların 1 yıllık mortalitesi %33,3 olarak gözlenmektedir. Bu sonuç 1 yıllık mortalitesi %3,9 olan en yüksek Vitamin D (ortalama: 140.5 nmol/l) çeyreği ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı olarak göze çarpmaktadır (66).

Dolaşımda saptanan 1,25-(OH)Vitamin D düzeyi endokrin sistem bozuklukları için bir test olarak kullanılmakla birlikte; 25-(OH)Vitamin D düzeyi dışarıdan alınan Vitamin D düzeyini göstermektedir. Eldeki veriler son dönem kalp yetersizliği hastalarında dışarıdan alınan düşük 25(OH)Vitamin D düzeyine ek olarak, endokrin hastalıklarının da toplam Vitamin D miktarındaki azalmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu sonuca dayanarak hem 25-(OH)Vitamin D hem de 1,25(OH)Vitamin D düzeylerinin ölçümünün bu hasta grubunda önemli olduğu söylenmekte ve en düşük hedef 1,25(OH)Vitamin D değerinin 60 nmol/l olması gerekmektedir.

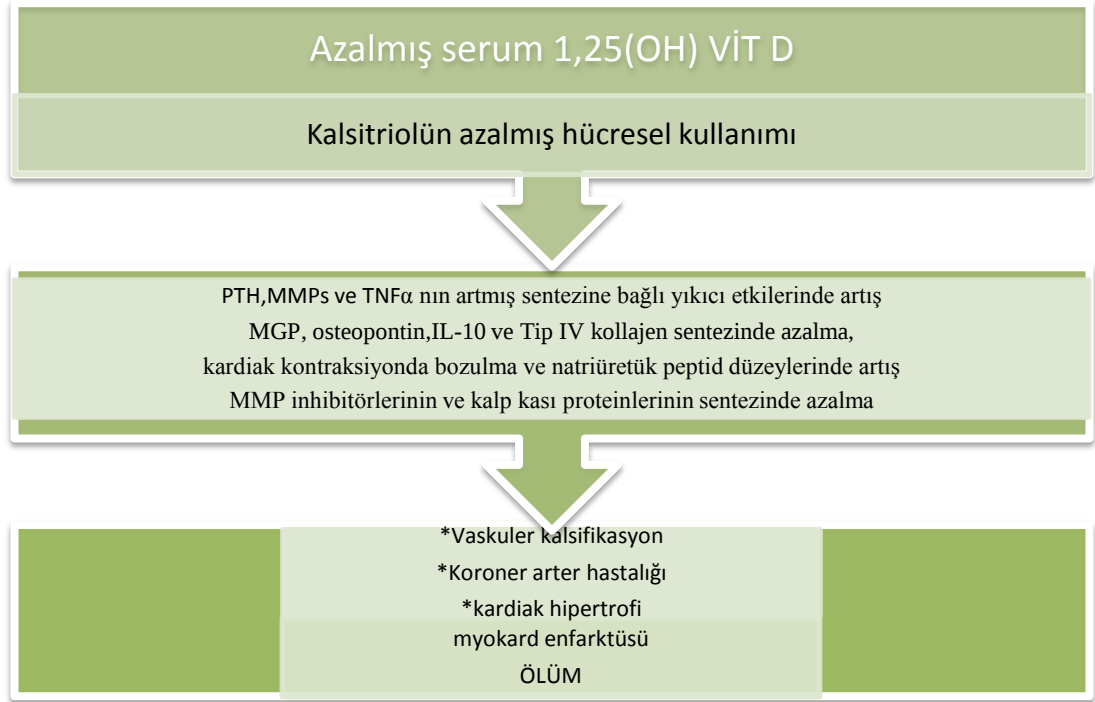
2.3. RANDOMİZE ÇALIŞMALAR VE KARDİYOVASKULER RİSK

Az sayıda çalışma Vitamin D ve kardiyovaskuler risk faktörlerini incelemiştir. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada tip II diabetli hastalara kış ayları boyunca tek doz uygulanan 100,000 IU D₂ ya da plasebonun etkileri incelenmiştir (67). Çalışmaya kabul düzeyi olarak 25(OH) Vitamin D için <50 nmol/L düzeyi kabul edilmiştir. Endotel fonksiyonları ve kan basıncı ilk başvuru ve Vitamin D uygulamasından 8 hafta sonra değerlendirilmiştir. Vitamin D₂ desteği verilen hasta grubunda plaseboya göre sadece 15,3 nmol/L 25(OH)D artışı sağlanmasına karşın brakial arterden bakılan akım ilişkili vazodilatasyon (flow mediated vasodilatation) oranı %2,3 oranında artmış olarak saptanmıştır (67). Ayrıca Vitamin D desteği alan hasta grubunda sistolik kan basıncı düzeyinde akım ilişkili vazodilatasyondan bağımsız olarak 14 mmhg düşüş sağlanmıştır.

Bir başka çalışmada 25(OH) Vitamin D düzeyi 30 nmol/L altında olan 200 obez ancak diğer açılardan sağlıklı erişkin hastaya Vitamin D₃ desteği verilmiştir. 12 ay boyunca günde 83 gr oral destek alan hastalarda 1,25-(OH)Vitamin D düzeyinde ortalama 55,5nmol/L ve plasebo grubunda 11,8 nmol/L artış sağlanmıştır (P < 0.001)(68). Plasebo grubuna oranla destek alan grupta kan PTH, trigliserid ve tümör nekroz faktör α düzeyinde anlamlı miktarda azalma tespit edilmiştir (P < 0.001). Büyük ölçekli çalışmalardan biri olan Women's Health Initiative (WHI) çalışmasında 40 klinikte 50 ve 79 yaşları arasında postmenopozal toplam 36,282 incelenmiş ve 1000 mg kalsiyum ve 10 lg Vitamin d desteği ile koroner olay ve inme riskinde azalma saptamamışlardır.(69). Bu çalışmada kullanılan 10 lg düzeyindeki Vitamin D destek düzeyinin serumdaki 25(OH) Vitamin D yükseltmek için çok yetersiz olduğu görülen bir gerçektir.(72). İleri yaş bayanlarda verilen kalsiyum desteğinin kardiyovaskuler mortalite üzerindeki olumsuz etkisi de göz önüne alındığında, düşük Vitamin D desteği ile birlikte kardiyovaskuler mortaliteyi azaltmadaki etkisinin yetersiz olacağını tahmin etmek olasıdır.

2.4. HİPERTANSİYON VE D VİTAMİNİ

Esansiyel hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için bilinen bir risk faktörüdür. Esansiyel hipertansiyon iyonize kalsiyumun kandaki düşük seviyeleri ve yüksek parathormon plazma düzeyleri ile bağıntılı bulunmuştur (McCarron et al., 1987). Hipokalsemi ve artmış parathormon düzeyleri hipertansiyon için sebep olarak görülse de , vitamin D yetersizliği ile hipertansiyon artmış RAAS aktivasyonu ile açıklanabilir. Kalsitriol RAAS sistemi için negatif regülör bir faktördür (Li, 2003). Kalsitriol eksikliğinde baskılanamayan RAAS hipertansiyona katkıda bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda kalsitriol tedavisi ile kan basıncı, plazma renin düzeyi, AT II seviyesi ve myokardiyal hipertrofi gerilemiştir. (Kimura et al., 1999; Park et al., 1999). Konu ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada da 6 hafta boyunca ultraviole B radyasyonuna maruz bırakılan ve bazal 25(OH) D seviyeleri ortalama 26 nmol/L olan hipertansif hastalarda, yaklaşık 6 hafta sonra 25(OH)D düzeylerinde 100 nmol/L' ye varan bir artış ve kan basıncında sistolik yaklaşık 6 mmhg azalma tespit edilmiştir (Krause et al., 1998). 2001 yılında Pfeifer ve arkadaşları tarafından orta yaş ve üzeri kadınlara günlük oral kalsiyum ve 20 mg vitamin D ya da tek başına kalsiyum verilerek yaptıkları çalışmada D vitamini ve kalsiyumun beraber verildiği grupta diğer gruba göre sistolik kan basıncında 9,3 mm hg ve ortalama kalp hızında %5,4 azalma sağlamışlardır.



Şekil 2.2. D hipovitaminozunun organ sistemleri üzerindeki etkileri

2.5. İNSÜLİN BAĞIMLI OLMAYAN DİABET İLE İLİŞKİSİ

McKeigue ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptığı araştırmaya göre İngiltere’de yaşayan koyu ten rengine sahip Asyalı göçmenlerde DM görülme insidansı beyaz İngiliz vatandaşlarına göre 4-5 kat daha fazla saptanmış. Aynı çalışmanın sonuçları arasında 25(OH)D düzeyinin de Asyalı göçmenlerde daha düşük olduğu gösterilmiştir. McKenna ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer araştırmada ise yaşla diabet insidansının giderek arttığı ve buna D vitaminini düzeyinde azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir (McKenna, 1992). Pankreasta bulunan X hücreleri normal insülin sekresyonu idamesi için D vitaminine ihtiyaç duyarlar, deneysel çalışmalarda hipovitaminoz durumunda insülin salınımı ve hedef hücre cevabındaki azalma ortaya koyulmuştur (Boucher, 1998).

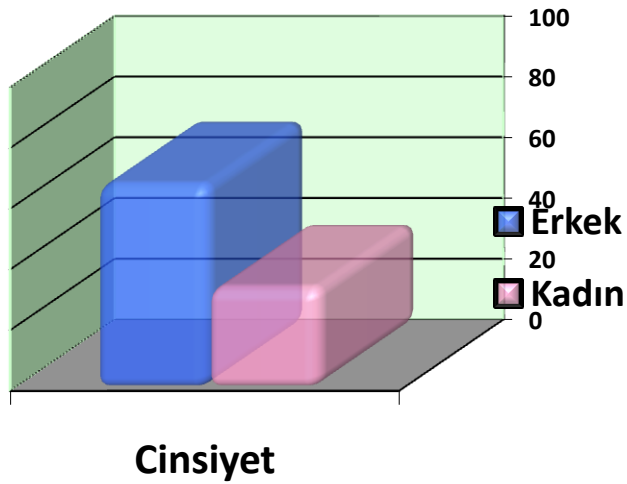
2.6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Deneysel çalışmalardan Vitamin D ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki hakkında bilgiler elde edilmeye devam edilmektedir. 1,25 (OH)Vitamin d kalp kası hücre yapısı ve fonksiyonu açısından son derece önemli bir role sahiptir (62). 1,25 (OH) Vitamin D ile kalp kası proteini olan myotrophin düzeyinde artış ortaya çıkmakla birlikte atrial natriüretik peptid düzeyleirnde anlamlı azalmayı da sağlar. Ayrıca Vitamin D reseptörlerinin çekirdek zarında sayısal olarak artışını da indükler. Yapılan hayvan deneylerinde Vitamin d reseptörlerinden arındırılmış farelerde kalp kası hücrelerinin daha yavaş kontraksiyon - relaksasyon bağıntısı gösterdiği ve Vitamin D verildiğinde reseptörden arındırılmış farelerde kasılma bağıntısının gözlenmeyip reseptörleri bulunanlarda ise kasılmanın artırıldığı kanıtlamıştır (62). Reseptörleri olmayan farelerde kalp kasının ileri derecede hipertrofiye uğradığı gösterilerle Vitamin D nin kardiyoprotektif etkisi ortaya koyulmuştur. 1,25 (OH) Vitamin D'nin matrix metalloproteinazları ve proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu gibi pek çok koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca Vitamin D; IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin ve vasküler kalsifikasyon inhibitörü olan matrix Gla protein, osteopontin, ve tip IV kollajenin damar düz kasında ve osteoblast benzeri hücrelerde sentezini artırmaktadır. 1,25 (OH) Vitamin D'nin endotel hücrelerinde ileri glikasyonu engellediği gösterilmiştir. D vitamini diabetik hasta grubunda asetile ve okside olmuş LDL partiküllerinin makrofajlar tarafından absorpsiyonunu engelleyerek köpük hücresi oluşumunu azaltmış, vitamin D reseptöründen yoksun arındırılmış makrofajlarda ise köpük hücresi oluşumu artmıştır. Çalışmanın yazarları Vitamin D reseptör sinyalinin diabetik hasta gruplarında artmış kardiyovasküler hastalık ve köpük hücresi oluşumunda son derece önemli olduğunu belirtmişlerdir (63).

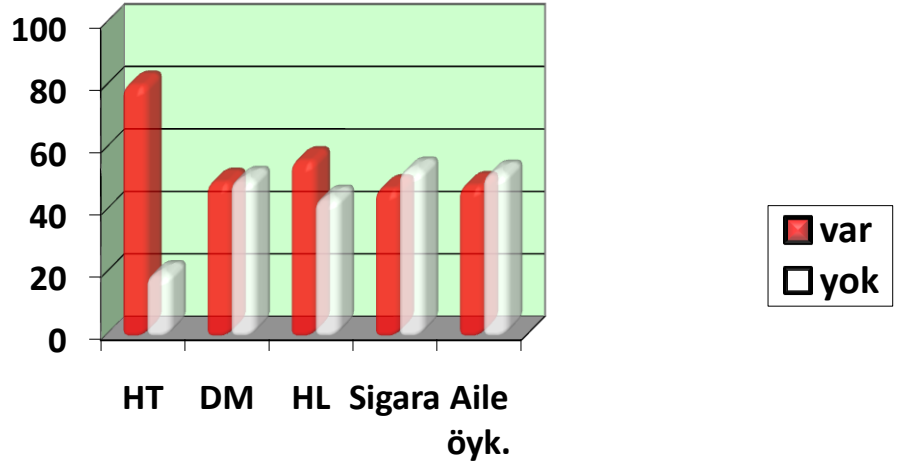
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPULASYONU

Çalışmaya dahil edilen hastalar Ocak 2010 ve Temmuz 2010 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi kardiyoloji bölümü polikliniklerine başvuran ve kardiyoloji kliniklerinde yatarak tedavi alan 106 kalp yetersizliği hastasından oluşmakta idi. Ocak 2010 ve ağustos 2010 tarihleri arasında hastanemizde ya da dış merkezde tanı almış 71 erkek ve 35 bayan hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 66,47 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların başvuru ve tanı sonrasında güncel tedavi klavuzlarına uygun olarak tedavileri planlanmış olup NYHA fonksiyonel kapasiteleri belirlenerek FK III ve IV olan hastalar çalışmaya dahil edilip Vitamin D eksikliği yönünden incelenmiştir. Çalışmamızda IMMUCHROM VİT D kitleri kullanılmış olup, SHIMADZU marka yüksek performanslı likid kromatografi yöntemiyle değerlendirme yapılmıştır. Çalışma için Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nden EPK onayı alınmıştır.



Şekil 3.1. Çalışma katılımcılarının cinsiyet dağılımı



Şekil 3.2. Risk faktörü dağılım şeması

3.1.1. Dışlanma Kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak kalp yetersizliğine ek olarak son dönem böbrek yetersizliği olan, renal replasman tedavisi alıyor olan, son dönem kanser hastaları, beklenen yaşam süreleri 6 aydan az olan hastalar, primer pulmoner hipertansiyon tanısı alan hastalar, ciddi solunum yolu hastalıkları bulunanlar, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, akut koroner sendrom ya da pulmoner emboli öyküsü bulunan hastalar olarak belirlenmiştir.

3.2. ÖYKÜ ve FİZİK MUAYENE

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastaların, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve çarpıntı yakınmaları sorgulanıp, buna yönelik ek incelemeler yapıldı.

Klinik bilgilerine göre NYHA sınıflandırmaları kalp yetersizliği evrelendirmeleri yapıldı. Bu sınıflandırma ve klinik bulgularına göre tedavileri son KY kılavuz bilgileri göz önünde bulundurularak uygun şekilde düzenlendi.

Dekompanse durumda olanlar kliniğimize yatırılarak tedavi edildi. Diğer hastalar ise medikal tedavileri düzenlenerek poliklinik randevusu ile ayaktan izlem için takibe alındı. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastaların 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları çekilerek, geçirilmiş miyokart enfarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, dal blokları, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler, ST segment ve T dalga değişiklikleri incelendi. Telekardiyografileri çekilerek kalp boyutları, sınırları, akciğer özekdokusu, pulmoner damar yapıları, anormal yoğunluklar ve plevral sıvı varlığı incelendi. Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, serum sodyum, potasyum düzeyleri, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit düzeyleri, karaciğer ve tiroit fonksiyon testleri ölçümleri yapıldı. Hastalardan vitamin d için alınan plazma örnekleri sabah saatlerinde hastalar aç iken temin edilmiş olup soğuk koşullarda saklanmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler SPSS 15.1 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile (ort $\pm$ SS) belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik testlerden bağımsız gruplarda t testi ve değişkenli (varyans) analiz, parametrik olmayan testler için ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testine başvuruldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde parametrik veya parametrik olmayan (Pearson ve Spearman) korelasyon analizi yapıldı. Mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesinde, ikili analizler sonucunda önemli bulunan değişkenlerle çok değişkenli Lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda önemli bulunan değişkenlerdeki birim artışa göre riskteki artış veya azalış olasılık oranı ile belirtildi. Mortalite gelişimini bağımsız olarak belirleyen değişkenlerin kesim değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ olması kabul edildi.

4. BULGULAR

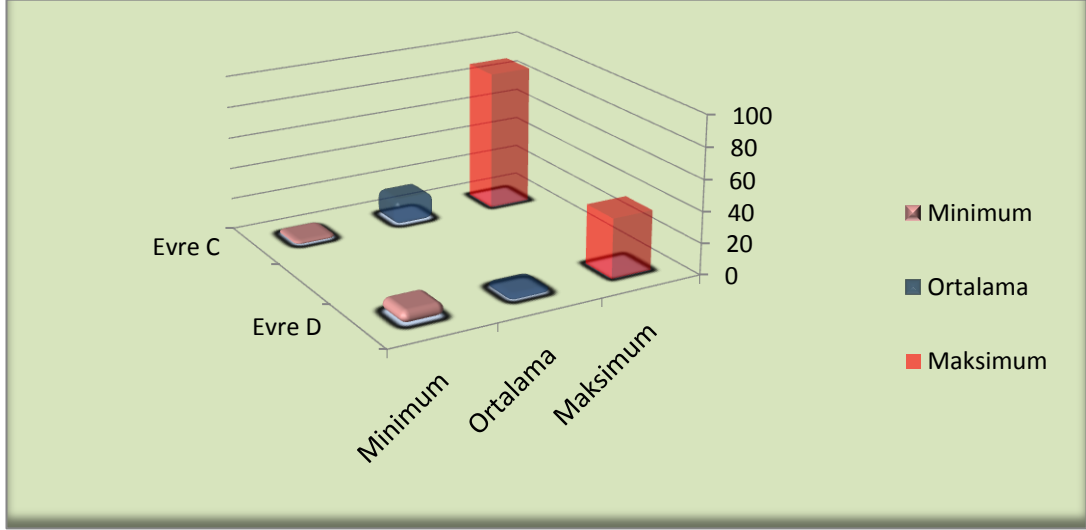
Evre C ve D KY olan hastalar gruplanarak ANOVA ile Vit D düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.($p=0,004$) Her iki grup demografik, klinik ve koroner risk faktörlerinin prevalansı açısından benzerdi. ($p>0,05$) Pearson korelasyon analizi ile yapılan inceleme sonucunda, KY evresi ile Vit D düzeyleri arasında istatistiksel anlamda pozitif korelasyon belirlendi.($p=0,006, r=0,267$) Yine Vit D ve PTH düzeyinin, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmesin de negatif ve anlamlı istatistiksel ilişki tanımlandı. ($p=0,000, r=-0,417$) Korelasyon analizi KY evresi arttıkça, Vit D eksikliği düzeyinin de arttığını buna da PTH yüksekliğinin eşlik ettiğini gösterdi.

Tablo 4.1. Kalp yetersizliği evrelerine göre laboratuvar bulguları

Lab. Bulguları	NYHA III	NYHA IV	P değeri
KREATİNİN (mg/dl)	1,42±0,26	1,52±0,38	0,012
BUN mg/dl	31,2±14,6	50,8±19,2	0,001
ÜRİK ASİT mg/dl	7,1±2,3	8,6±3,6	0,025
Na mmol/L	138±3,9	131±6,3	<0,001
K mmol/L	4,5±0,7	4,7±0,8	0,059
LDL KOL. mg/dl	117±41	91±27	0,012
HDL KOL. mg/dl	32±8	37±17	0,064
TG mg/dl	125±78	102±34	0,039
TOTAL KOL. mg/dl	156±41	134±32	0,118
ALBUMİN mg/dl	3,6±0,8	3,7±0,6	0,002
TOTAL PROTEİN mg/dl	6,8±0,8	6,7±0,6	0,52
HGB gr/dl	13,1±1,4	11,7±2,9	0,005
WBC uL	4,6±2,1	6,2±3,2	0,68

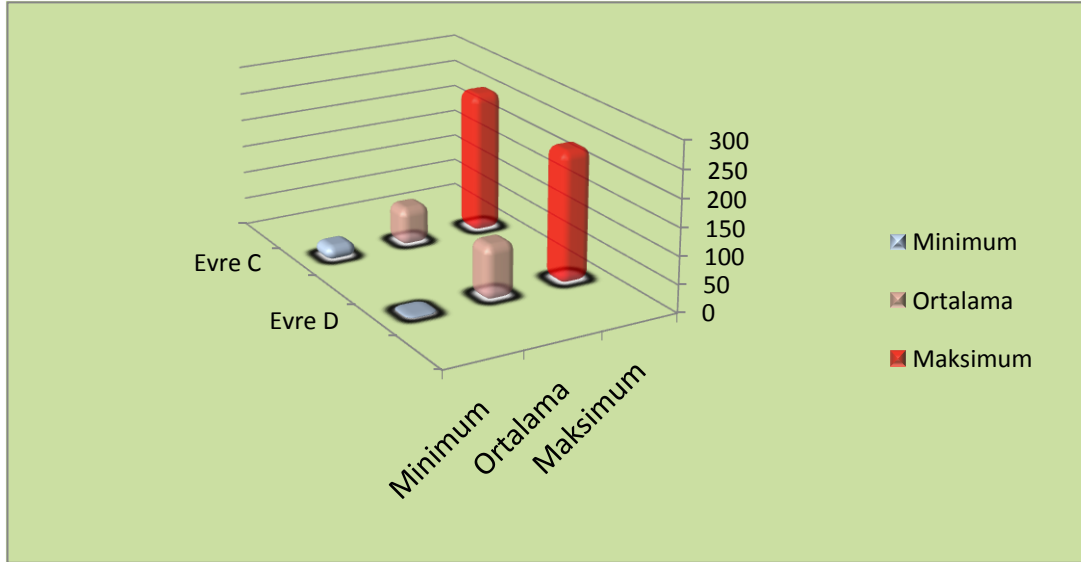
Çalışmaya dahil edilen 106 kişilik hasta popülasyonundan 91 kişi stage C kalp yetersizliği olarak saptanmış ve geri kalan 15 kişilik grupta stage D

hastalar incelenmiştir. Gruplar arasındaki D vitamini seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.



Şekil 5.1. Evrelere göre Vitamin D düzeyleri.($p=0,006, r=0,267$)

Hastaların kalp yetersizliği sınıflarına göre parathormon düzeyleri incelendiğinde stage D grubundaki hastaların arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı.



Şekil 5.2. Evrelere göre parathormon düzeyleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Stage C grubunda hastaların vitamin D değerleri ortalama 16 ng/ml olarak saptanırken stage D grubundaki hastalarda ortalama vitamin D değeri 8,9 ng/ml olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Parathormon açısından incelenen değerler ise stage C grubunda ortalama 71 mg/dl stage D grubunda ise ortalama 100 mg/dl olarak saptanmıştır. İncelen hasta grubunda kalp yetersizliği evresi arttıkça vitamin d düzeyine azalma ve paralel olarak parathormon düzeyinde artış saptandı. Hastalık evresiyle birebir korelasyon gösteren D vitamini düzeyindeki azalma, ileri yaş grubu ve kreatinin klirensi azalmış hastalarda daha belirgin gözlenmiştir. Mevcut durumun ileri evre kalp yetersizliği bulunan hastaların immobilitesi dolayısıyla gün ışığı temasındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülebilir. Hipervolemik durumdaki kalp yetersizliği hastalarında abdominal konjesyon ve barsak anslarındaki ödem de klinikte kendini hipovitaminoz olarak gösteren malabsorbsiyona katkıda bulunabilir. Barsaklardan emilimdeki bozukluk, renal perfüzyonun azalmasına bağlı olarak oluşan sentez bozukluğu ve immobilitenin artırdığı ciltten sentezleme ve aktivasyondaki bozuklukların tamamı kendini vitamin D düzeylerinde azalma olarak ortaya koyar.

Çalışmamızla karşılaştırıldığında; düşük Vitamin D düzeylerinin kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olması 3408 NHANES III katılımcısının sonuçlarının incelenmesi ile de desteklenmiştir. 7,3 yıllık ortalama takip süresi boyunca katılımcıların 1493 tanesi (%44) hayatını kaybetmiş olup bu ölümlerin 767 tanesi kardiyovasküler nedenlerle olmuştur. Demografik özellikler, cinsiyet ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından gruplar eşitlendiğinde bazal 25(OH) D düzeyleri tüm nedenlere bağlı ölümle ters orantılı olarak ortaya çıkmıştır. Hesaplanan risk 25(OH) D düzeyinin her 10 nmol/L artışında %5 azalmıştır. 100 nmol/L düzeyine sahip katılımcılarla karşılaştırıldığında 25 nmol/L ve daha düşük kan 25(OH) D düzeyine sahip bireyler ek olarak %83 oranında artmış tüm nedenlere bağlı ölüm riskine sahiptir. Gruplar incelendiğinde Vitamin D eksikliğinin mortaliteye yaptığı katkının kardiyovasküler ölümde non

kardiyovasküler ölümden daha belirgin olduğu görülmektedir. Bu alanda ortaya koyulmuş en büyük çalışmalardan biri olan LURIC çalışmasında (Ludwigshafen risk and Cardiovascular Health) 3258 kadın ve erkek katılımcıya yapılan koroner anjiyografi sonuçları karşılaştırılmış olup, öyküsünde SVO olan 274 katılımcının serum Vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (61). Ek olarak takip boyunca ölümcül inme, ani kardiyak ölüm ve kalp yetersizliğinden ölüm riski bazal Vitamin D seviyeleriyle ters orantılı saptanmıştır (62). LURIC çalışmasında 769 ölümün 463'ü kardiyovasküler sebeplerden olmuş, çok değişkenli risk analizi yapıldığında en yüksek Vitamin D seviyesine sahip çeyrekle karşılaştırıldığında (71 nmol/L); en düşük Vitamin D (Vitamin D 19,0 nmol/L) düzeyine sahip ilk çeyrekte mortalitenin %122, ikinci en düşük çeyrekte (33 nmol/L) %82 oranında daha fazla olduğu saptanmıştır. 106 hasta popülasyonlu nispeten küçük ölçekli yapılmış çalışmamızda Evre C ve D KY olan hastalar gruplanarak ANOVA ile Vit D düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.($p=0,004$) Her iki grup demografik, klinik ve koroner risk faktörlerinin prevalansı açısından benzerdi. ($p>0,05$) Pearson korelasyon analizi ile yapılan inceleme sonucunda, KY evresi ile Vit D düzeyleri arasında istatistiksel anlamda pozitif korelasyon belirlendi.($p=0,006, r=0,267$) Yine Vit D ve PTH düzeyinin, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmesinde negatif ve anlamlı istatistiksel ilişki tanımlandı. ($p=0,000, r=-0,417$) Korelasyon analizi KY evresi arttıkça, Vit D eksikliği düzeyinin de arttığını buna da PTH yüksekliğinin eşlik ettiğini gösterdi.

Mevcut çalışmalarla hipovitaminozun replasmanı ile kesin mortalite azalması sağlanamamakla birlikte klinik anlamda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Tarafımızdan dizayn edilmiş çalışma mortalite çalışması olmadığından vitamin D eksikliği ile kalp yetersizliği hastalarındaki kardiyovasküler mortalite üzerine bilgi sağlamamaktadır ancak kalp yetersizliği tanısını almış ve tedavi altında olan hasta gruplarında D vitamini eksikliği insidansını saptamada önemli klinik bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Elimizdeki bilgilere yenilerini ekleyecek olan geniş popülasyonlu randomize çalışmalarla kalp yetersizliğinde rutin tetkikler arasında d vitamini düzeyi de yerini alacak; replasman tedavisi ve geleceği hakkında kesin yargıya varmak doğru olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardio 2005;46:1-82.

- 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq337

- 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.109.192065
2. Aaronson KD, Schwatz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cariak transplant evulation. Circulation 1997; 95:2660-7.
3. Darne B, Girerd X, safer M, cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysisi on cardiovascular mortality. Hypertension 1999; 100:354-360.

4. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100:354–360.
5. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410–1415.
6. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 3:413–419.
7. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 81:634–639.
8. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardio* 2000; 6:130–138.
9. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001; 14:798–803.
10. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685–91.
11. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the

Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104:2996-3007.

12. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure *Circ Res* 2003; 92:350-8.
13. ESC GUIDELINES: Authors/Task Force Members, Karl Swedberg Writing Committee: Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth O.A, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Sendon J.L.L, Nieminen M.S, Piérard L, Willem J. Remme Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26:1115-1140.
14. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2005; 1:1110-1121.
15. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6-13.
16. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-6.
17. Stevenson LW, Braunwald E: Recognition and Management of Patients with Heart Failure. Primary Cardiology. Philadelphia: WB Saunders. 1998; 175:310-329.

18. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J* 2001; 22:192- 195.
19. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990; 120:1538-40.
20. Braunwald E: Normal and abnormal myocardial function. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. McGraw Hill 1998:1297.
21. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91:2504-7.
22. Mariell Jessup, M.D., and Susan Brozena, M.D. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007- 2018.
23. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69:1185-95.80
24. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85:790-804.
25. Eugene Braunwald. Examination of the Patient, Chapter 7 The History, Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005: page: 75.
26. Micheal R. Bristow, Management of Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Braunwald, Zipes, Libby, Sixth edition. 2001, page: 640.
27. Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th edition.
28. Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, Segal BL, Kane SA. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left

- ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:417-20.
29. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75:220-
 30. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75:460-4.
 31. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993; 86:255-61.
 32. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997; 314:936-40.
 33. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977; 86:133-8.
 34. de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362:316-322.
 35. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22:37-45.
 36. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1994; 89:506-7.

37. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-16.
38. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a
39. Docio, S., Riancho, J.A., Perez, A., Olmos, J.M., Amado, J.A., Gonzalez-Macias, J., 1998. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J. Bone Miner. Res.* 3, 544–548.
40. Lips, P., 2001. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 22, 477–501.
41. Lips, P., Hackeng, W.H.L., Jongen, M.J.M., van Ginkel, F.C., Netelenbos, J.C., 1983. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57, 204–206
42. Lips, P., 2005. How to define normal values for serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D? An overview. In: Feldman, D., Pike, J.W., Glorieux, F.H. (Eds.), *Vitamin D*, Second ed. Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp. 1019–1928.10
43. Karkkainen, M.U., Lamberg-Allardt, C.J., Ahonen, S., Valimaki, M., 2004. Does it make a difference how and when you take your calcium? The acute effects of calcium on calcium and bone metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 74, 335–342.
44. Wiske, P.S., Epstein, S., Bell, N.H., Queener, S.F., Edmondson, J., Johnston, C., 1979. Increases in immunoreactive parathyroid hormone with age. *N. Engl. J. Med.* 300, 1419–1421.

45. Marcus, R., Madvig, P., Young, G., 1984. Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58, 223–230.
46. Karlsson, S.L., Indridason, O.S., Franzson, L., Sigurdsson, G., 2005. Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) and causal factors in adult population in Reykjavik area. *Laeknabladid* 91, 161–169 (in Icelandic).
47. Gannage-Yared, M.H., Chemali, R., Yaacoub, N., Halaby, G., 2000. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J. Bone Miner. Res.* 15, 1856–1862
48. (Holick, M.F., 2002. Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 9, 87–98.)
49. S. Douglas, J. Rawles, Latitude-related changes in the amplitude of annual mortality rhythm. The biological equator in man, *Chronobiol. Int.* 16 (1999) 199–212
50. [No authors listed], Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. The eurowinter group. *Lancet* 349 (1997) 1341–1346.
51. A. Zittermann, S.S. Schleithoff, R. Koerfer, Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective, *Br. J. Nutr.* 94 (2005) 483–492.
52. R. Scragg, Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation, *Int. J. Epidemiol.* 10 (1981) 337–341.
53. A.G. Barnett, M. De Looper, J.F. Fraser, The seasonality in heart failure deaths and total cardiovascular deaths, *Aust. NZ. J. Publ. Heal.* 32 (2008) 408–413.

54. M. Gallerani, B. Boari, M.H. Smolensky, R. Salmi, D. Fabbri, E. Contato, R. Manfredini, Seasonal variation in occurrence of pulmonary embolism: analysis of the database of the Emilia–Romagna region, Italy, *Chronobiol. Int.* 24 (2007) 143–160.
55. M. Gallerani, B. Boari, D. de Toma, R. Salmi, R. Manfredini, Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med. Sci. Monit.* 10 (2004) CR 191–CR 196.
56. P.G. Lindqvist, E. Epstein, H. Olsson, Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis, *J. Thromb. Haemost.* 7 (2009) 605–610.
57. M.F. Holick, Vitamin D deficiency, *New. Engl. J. Med.* 357 (2007) 266–281
58. D. Faeh, F. Gutzwiller, M. Bopp for the Swiss national cohort study group, lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland, *Circulation* 120 (2009) 495–501
59. T.J. Wang, M.J. Pencina, S.L. Booth, P.F. Jacques, E. Ingelsson, K. Lanier, E.J. Benjamin, R.B. D’Agostino, M. Wolf, R.S. Vasan, Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease, *Circulation* 117 (2008) 503–511.
60. E. Giovannucci, Y. Liu, B.W. Hollis, E.B. Rimm, 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study, *Arch. Intern. Med.* 168 (2008) 1174–1180.
61. S. Pilz, H. Dobnig, J.E. Fischer, B. Wellnitz, U. Seelhorst, B.O. Boehm, W. März, Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography, *Stroke* 39 (2008) 2611–2613
62. S. Pilz, W. März, B. Wellnitz, U. Seelhorst, A. Fahrleitner-Pammer, H.P. Dimai, B.O. Boehm, H. Dobnig, Association of vitamin D deficiency with heart failure, sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93 (2008) 3927–3935

63. S. Pilz, H. Dobnig, G. Nijpels, R.J. Heine, C.D. Stehouwer, M.B. Snijder, R.M. van Dam, J.M. Dekker, Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin. Endocrinol.* (Feb 18) (2009) (Epub ahead of print).
64. A.A. Ginde, R. Scragg, R.S. Schwartz, C.A. Camargo, Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older US adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* (June 22) (2009) (Epub ahead of print)
65. A. Zittermann, S.S. Schleithoff, C. Götting, O. Dronow, U. Fuchs, J. Kuhn, K. Kleesiek, G. Tenderich, R. Koerfer, Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels, *Eur. J. Heart Fail.* 10 (2008) 321–327.
66. A. Zittermann, S.S. Schleithoff, S. Frisch, C. Götting, J. Kuhn, H. Koertke, K. Kleesiek, G. Tenderich, R. Koerfer, Circulating calcitriol concentrations and total mortality, *Clin. Chem.* 55 (2009) 1163–1170.
67. J.A. Sugden, J.I. Davies, M.D. Witham, A.D. Morris, A.D. Struthers, Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels, *Diabet. Med.* 25 (2008) 320–325.
68. A. Zittermann, S. Frisch, H.K. Berthold, C. Götting, J. Kuhn, K. Kleesiek, P. Stehle, H. Koertke, R. Koerfer, Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular risk markers, *Am. J. Clin. Nutr.* 89 (2009) 1321–1327
69. J. Hsia, G. Heiss, H. Ren, M. Allison, N.C. Dolan, P. Greenland, S.R. Heckbert, K.C. Johnson, J.E. Manson, S. Sidney, M. Trevisan, Women's health initiative investigators. Women's health initiative investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events, *Circulation* 115 (2007) 846–854

70. (Alagöl ve ark.)((Alagol, F., Shihadeh, Y., Boztepe, H., Tanakol, R., Yarman, S., Azizlerli, H., Sandakci, O., 2000. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J. Endocrinol. Invest.* 23, 173–177.)
71. (McKenna, M., 1992. Differences in vitamin D status between countries in young adults and elderly. *Amer. J. Med.* 93, 69–77.)
72. R. Vieth, H. Bischoff-Ferrari, B.J. Boucher, B. Dawson-Hughes, C.F. Garland, R.P. Heaney, M.F. Holick, B.W. Hollis, C. Lamberg-Allardt, J.J. McGrath, A.W. Norman, R. Scragg, S.J. Whiting, W.C. Willett, A. Zittermann, The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective, *Am. J. Clin. Nutr.* 85 (2007) 649–650.
73. Lips, P., 2005. How to define normal values for serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D? An overview. In: Feldman, D., Pike, J.W., Glorieux, F.H. (Eds.), *Vitamin D*, Second ed. Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp. 1019–1928.10.