



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN ÇOCUKLARDA ERKEN
ATEROSKLEROTİK DEĞİŞİKLİKLER
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Aslı Nur ÖREN LEBLEBİCİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ocak, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN ÇOCUKLARDA ERKEN
ATEROSKLEROTİK DEĞİŞİKLİKLER
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Aslı Nur ÖREN LEBLEBİCİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN

İSTANBUL
Ocak, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Aslı Nur ÖREN LEBLEBİCİ' nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN ÇOCUKLARDA ERKEN ATEROSKLEROTİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD VE SOYAD

KURUMU

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi:

Yazar Bildirimi

“D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN ÇOCUKLARDA ERKEN ATEROSKLEROTİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Aslı Nur ÖREN LEBLEBİCİ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2019

İmza: _____

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar atışması yoktur.

Dr. Aslı Nur ÖREN LEBLEBİCİ



Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI' ya,
Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İdari Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU' na,

Pediatric Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her daim yol gösterici bir hoca olmasının yanısıra, her sıkıntıda destek olan ve her sevincimi paylaşan, benim için bir hocadan daha ötesini hissettiren değerli danışman hocam Çocuk Kardiyoloji Yan Dal Uzmanı Sn. Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN' a

Benim için en doğru yol gösterici olan, canım annem Sn. Zehra ÖREN' e
Hekimlik mesleğini seçmemdeki rol modelim ve her daim önümde ışık olan canım babam Genel Cerrahi Uzmanı Sn. Prof. Dr. Durkaya ÖREN' e

Çok sevdiğim ablalarım Sn. Ezgi Ören ve Sn. Evren Ören' e

Biricik eşim, yoldaşım ve en büyük destekçim Genel Cerrahi Uzmanı Sn. Dr. Öğr. Üyesi İhsan Metin LEBLEBİCİ' ye

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan; Ekip şefleri ve Eğitim Sorumlularına, Baş Asistan ve Uzmanlarına,

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Teşekkür ederim.

*Dr. Aslı Nur ÖREN LEBLEBİCİ
orenasli@hotmail.com*

Özet

D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN ÇOCUKLARDA ERKEN ATEROSKLEROTİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ

GİRİŞ VE AMAÇ. Arteriyel duvar dinamiklerindeki erken değişiklikler kardiyovasküler olayların habercisidir. Azalmış arteriyel distensibilite, artmış arteriyel stiffness ve karotid arter intima media kalınlığının erken aterosklerotik değişikliklerle ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada obezite, diabetes mellitus, renal patolojiler gibi kardiyovasküler sistemi etkileyebilecek komorbiditesi bulunmayan, D vitamini değerleri düşük çocuklarda da erken kardiyovasküler etkilenmenin olabileceğini göstermek amaçlanmaktadır.

METOD. Çalışmaya 50 adet çalışma grubu (25 OH vitamin D düzeyleri < 30 ng/mL) ve 43 kontrol grubu alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu bireyleri diğer sebeplerden Vitamin D düzeyleri bakılan hastalar olacak, hasta ve kontrol grubu oluşturmak üzere özellikle kan alınmayacaktır. Hasta ve kontrol grubu bireylere ekokardiyografik çalışma yapıldı. Rutin ekokardiyografik çalışma yapıldıktan sonra çalışma için gerekli ölçümler alınan kayıtlar üzerinden yapıldı.

BULGULAR. Çalışma grubundaki hastalara ait sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Hasta grubunun karotis intima media kalınlık ölçümleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kontrol ve çalışma gruplarının arteriyel stiffness ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Arteriyel distensibilite çalışma grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol ve çalışma gruplarının arteriyel strain ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

SONUÇ. Vitamin D eksikliği ve hipertansiyonun yakın ilişkisi iyi bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubu tansiyon değerleri normal sınırlardadır ancak kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bu bulgu erken dönemde vasküler değşiklikler izlenmesede, Vitamin D eksikliği devam ettiğinde mevcut basınç yüksekliğinin vasküler değşiklikler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple Vitamin D düzeyleri hasta takibinde yeri olması gereken ve düşüklük tespit edildiğinde düzeltilmesi gereken bir değerdir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Distensibilite, Karotis İntima Media Kalınlığı, Vitamin D



Abstract

EFFECT OF VITAMIN D LEVELS ON EARLY ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN CHILDREN

BACKGROUND. Early changes in arterial wall dynamics are predictive of cardiovascular events. Decreased arterial distensibility, increased arterial stiffness and carotid intima media thickness were associated with early atherosclerotic changes. In this study, it is aimed to show that early cardiovascular effects may be present in children with low Vitamin D levels who do not have comorbidity which may affect cardiovascular system such as obesity, diabetes mellitus, renal pathologies.

METHOD. 50 patients (25 OH vitamin D levels <30 ng / mL) and 43 control groups were included in the study. Patients included in the study and control group individuals were who had been investigated for Vitamin D levels for other reasons. Blood samples were not be collected for the purpose of this study in patient and control groups. Echocardiographic study of the patients and control group were done. After the routine echocardiographic study, the measurements required for the study were done through the records taken.

RESULTS. The systolic and diastolic tension arterial values of the patients in the study group were found to be significantly higher than in the control group ($p < 0.001$). Carotid intima media thickness measurements of the patient group were higher than those in the control group but not statistically significant. No statistically significant difference was observed between the mean of arterial stiffness of control and study groups. Arterial distensibility was significantly higher in the study group. No statistically significant difference was observed between the mean and mean arterial strain of control and study groups.

CONCLUSION. Close relationship between Vitamin D deficiency and hypertension is well known. In our study, blood pressure values of the patient group were in the normal range but were

significantly higher than in the control group. Although this finding does not show vascular changes in the early period, the current pressure level may cause vascular changes when Vitamin D deficiency persists. For this reason, Vitamin D levels should be checked in patient follow-up and should be corrected when low levels are detected.

Keywords: Atherosclerosis, Distensibility, Carotid Intima Media Thickness, Vitamin D



İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 ATEROSKLEROZ TANIMI VE PATOFİZYOLOJİSİ	4
2.1.1 Aterosklerotik Süreçte Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi'nin Rolü.....	7
2.1.2 Çocuk ve Ergenlerde Ateroskleroz Gelişimi.....	10
2.1.3 Çocuklarda Aterosklerotik Risk Faktörleri.....	11
2.2 VİTAMİN D TANIMI, METABOLİZMASI VE ÇALIŞMA MEKANİZMASI.....	12
2.2.1 D Vitaminin Tarihçesi	12
2.2.2 Vitamin D' nin Tanımı, Yapısı ve Sentezlenmesi	13
2.3 VİTAMİN D' NİN ETKİLERİ-FONKSİYONU.....	19
2.3.1 Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizması	19
2.3.2 Kemik Metabolizması Dışı Etkiler	20
2.4 VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN TANIMI	22
2.5 D VİTAMİNİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	23
2.6 VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN TEDAVİSİ	23
2.7 VİTAMİN D DÜZEYİ VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ	25
2.7.1 Fibroblast Büyüme Faktörü-23-Klotho Aksının Vitamin D Tarafından Düzenlenmesi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 EKOKARDİYOĞRAFI	29
3.2 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
5.1 TARTIŞMA	39
5.2 SONUÇ.....	44
Kaynaklar	45
Etik Kurul Onay Formu	62

Şekil Listesi

2.1:	Amerikan Kalp Derneği' ne Göre Aterosklerotik Plak Evreleri	9
2.2:	Vitamin D3 (kolekalsiferol) ve Vitamin D2 (ergokalsiferol)' nin kendi provitaminleri olan 7-dehidrokolesterol ve ergosterol ile yapısal ilişkisi.....	15
2.3:	Vitamin D' nin sentez aşamaları	18
2.4:	1,25 (OH) 2 D 3' ün genomik ve non-genomik sellüler sinyalizasyon ile aktivasyonu.....	19
2.5:	Vitamin D' nin organ, hücre sistemleri ve immün sistem üzerindeki etkileri.....	21
2.6:	Vitamin D düzeylerinin tüm sistemlere etki ve katkıları	22
2.7:	Endocrine Society 2011 kılavuzuna göre tavsiye edilen Vitamin D günlük tedavi ve eksiklik önleme önerileri.....	25
4.1:	Çalışma ve Kontrol grubunda VKİ karşılaştırması.....	33
4.2:	Çalışma ve Kontrol grubunda sistolik ve diyastolik arter basıncı değerlendirilmesi.....	33
4.3:	Çalışma ve Kontrol grubuna ait ekokardiyografik parametrelerin kıyaslanması.....	35
4.4:	Çalışma ve Kontrol grubuna ait ekokardiyografik parametrelerin kıyaslanması.....	35
4.5:	Çalışma ve Kontrol grubunda Arteriyel Distensibilite karşılaştırılması	37
4.6:	Çalışma ve Kontrol grubunda Arteriyel Strain karşılaştırılması.	37
4.7:	Çalışma ve Kontrol grubunda Arteriyel Stiffness karşılaştırılması.....	38

Tablo Listesi

4.1: Çalışma ve Kontrol grubuna ait demografik ve klinik özellikler.	31
4.2: Çalışma ve Kontrol grubuna ait parametreler.	32
4.3: Çalışma ve Kontrol grubuna ait ekokardiyografik parametreler.	34
4.4: Çalışma ve Kontrol grubunda distensibilite, stifness ve strain parametrelerinin karşılaştırılması.	36
4.5: Tek Değişkenli testlerde anlamlı bulunan VKİ, Sistolik Arter Basıncı, Diastolik Arter Basıncı, KF ve Arteriyel Distensibilite değerleri ile yapılan Logistik Regresyon analizi.....	38

25-OHase	Vitamin D-25-hidroksilaz
Ang2	Anjiyotensin-2
AT1	Anjiyotensin-1
cIMT.....	Karotis İntima Media Kalınlığı
COX-2	Siklooksijenaz-2
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
FGF23.....	Fibroblast Büyüme Faktörü- 23
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HUVEC.....	İnsan Umbilikal Ven Endotelyal Hücresi
ICAM-1.....	Hücreler Arası Adhezyon Molekülü-1
IL-1	İnterlökin-1
IVSD	İnterventriküler Septum Kalınlığı
KF	Kısalma Fraksiyonu
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K.....	LDL kolesterol
LVIDd.....	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Genişliği
MAPK	Mitojen Aktif Protein Kinaz
M-CSF	Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MMP.....	Matriks Metalloproteazları
NADPH.....	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
PDGF	Platelet Derive Büyüme Faktörü
PI3K	Fosfotidilinozitol-3-Kinaz
PKC.....	Protein Kinaz C
PLA2	FosfolipazA-2
PTH	Parathormon
RAAS.....	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RT-PCR	Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RXR	Retinoid X Reseptör
TGF-β.....	Transforme Edici Büyüme Faktörü- beta
TNF α	Tumor Necrosis Factor-alfa
VCAM-1.....	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1
VDR	Vitamin D Reseptörü
VKİ.....	Vücut Kitle İndeksi
VSMC	Vasküler Düz Kas Hücresi

GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar her iki cinsiyeti etkileyen, hemen hemen her toplumda en yüksek mortalite ve morbiditeye sahip hastalık sınıfıdır (1).

Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre 2007 yılında dünyadaki ölümlerin %33,7'sinin kardiyovasküler hastalıklara, %29,5'inin ise kansere bağlı olduğu bildirilmektedir (2). Bu hastalık sınıfının önemli bir alt grubunu oluşturan iskemik kalp hastalığı ise çoğunlukla aterosklerotik sürecin sonucunda gelişen, akut koroner sendromlar veya ani kardiyak ölümle kendini gösteren ve tüm dünyada en yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan hastalıktır (3,4).

Son yıllarda Vitamin D eksikliği ve kardiyovasküler hastalıklar ilişkisini gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir (5). Vitamin D bir sekosteroid hormondur ve esas olarak kalsiyum metabolizmasında ve kemik mineralizasyonunda görev yaptığı düşünülen; ancak son dönemde yapılan çalışmalarla birlikte kardiyovasküler sistem de dahil birçok organ ve sistemin normal foksiyonunun sürdürülebilirliğinde rol oynadığı anlaşılmıştır (6).

Miyositler, kardiyomiyositler, vasküler endotel hücreleri, immün sistem hücreleri gibi pek çok hücrede Vitamin D reseptörleri (VDR) bulunduğu gösterilmiştir ve bunun neticesinde Vitamin D'nin bu sistemler üzerindeki olası etkisi olduğu düşünülmektedir (7). Vitamin D eksikliği, dolaşımdaki majör metaboliti olan 25-(OH) vitamin D3 düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması şeklinde tanımlanmasının yanında; 10 ng/ml altındaki değerler şiddetli yetersizlik, 21-29 ng/ml arasındaki değerler ise göreceli yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (7) .

Subklinik ateroskleroz çocukluğun erken dönemlerinde başlayarak yetişkinlik döneminde ilerler. Aterosklerozun erken bulgusu intimada lipid birikimiyle yağlı çizgilenmelerin olmasıdır (8). Gençlik döneminde obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci gibi risk faktörleri aterosklerotik sürecin hızlanmasına yol açar (9-12).

Yetişkinlerde yapılan uzun süreli çalışmalar karotis intima media kalınlıkları (cIMT) ile miyokardiyal infarktüs ve stroke gelişmesi arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir (13-15).

Pediyatrik yaş grubunda cIMT ölçümü ile ilişkiliveriler kısıtlıdır. Pediyatrik hasta grubunda yayınlanmış kesitsel çalışmalar cIMT ile obezite, insülin direnci, metabolik sendrom, kan basıncı, visseral yağ dokusu arasında önemli bir ilişkinin varlığını göstermişlerdir (16-18).

Bunun yanında, çocukluk döneminde kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması erişkin yaşta cIMT'ni etkilemektedir (19-23).

Ateroskleroz mekanizması düşünüldüğünde arteriyel stiffness (sertlik) kavramına da yer vermek gereklidir. Artmış arteriyel stiffness subklinik stenozun habercisi olarak düşünülmelidir. Çünkü artmış arteriyel stiffness miyokardiyal infarktüs, renal hastalıklar, inme ve erişkinlerde total mortalite oranlarında artış ile ilişkilidir (24). Arteriyel stiffness vasküler impedans ve sol ventrikül art-yükü ile ilişkili mekanik bir özelliktir. Arteriyel distensibilitedeki azalma, artmış kan basıncı, arteriyel akım impedansı ve kalbin pulsatil iş yükü ile ilgilidir (25).

Distensibilite arter duvarının elastik özelliklerini yansıtan bir ölçümken; arteriyel sertlik bunun tam karşıtıdır. Arteriyel sertlik, vasküler yapı ve fonksiyon ile birlikte arteriyel kan basıncına bağlı olarak değişebilmektedir. Arteriyel kan basıncının yükselmesi arteriyel sertliği de arttırmaktadır (26).

Arteriyel sertlikteki artış; ventriküler hipertrofi, kalp yetmezliği ve aterosklerotik süreç gibi kardiyovasküler olaylarda önemli rol oynayan sistolik kan basıncı ve nabız basıncındaki yükselmenin öncül bulgusu olarak kabul edilmektedir (27).

Stiffness rijiditeyi, distensibilite elastik özelliği, strain ise damar duvarına uygulanan kuvvete karşı şekil ve boyutta değişebilirliği gösterir.

Distensibilite ve stiffness kan basıncından etkilenirken, strain kan basıncından etkilenmeyen parametredir ve daha spesifik bir belirteçtir.

Distensibilite, strain ve stiffness kavramları aşağıda tarif edildiği gibi hesaplanmaktadır:

Distensibilite ($\text{cm}^2.\text{dyn}$) = $2x$ (sistolik arter kalınlığı-diyastolik arter kalınlığı) / (diyastolik arter kalınlığı \times nabız basıncı) (25)

Strain = (sistolik kalınlık-diyastolik kalınlık) / diyastolik kalınlık (25)

Stiffness (mm/Hg) = (sistolik kan basıncı / diyastolik kan basıncı) / strain (18)

Obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri olmayan hastalarda, D vitamini değerleri düşük çocuklarda erken kardiyovasküler değişimleri değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 ATEROSKLEROZ TANIMI VE PATOFİZYOLOJİSİ

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların temel nedeni olup, immün sistem hücreleri (T hücreleri, B hücreleri, Natural Killer hücreleri, monositler/makrofajlar, dendritik hücreler gibi) damar duvarını oluşturan hücreler (endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri) gibi farklı hücre tipleri ve faktörlerin etkileşiminden oluşan bir süreçtir. Ateroskleroz süreci farklı aşamalardan oluşur, endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunu içeren inflamasyon süreci, plak hassasiyeti ve rüptürüyle sonuçlanır (28).

Aterosklerotik damar hastalığı, büyük ve orta boy arterlerde intima ve altında lipid birikimi ve inflamasyonun eşlik ettiği kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Koroner arterlerin intima tabakasının altında yağ yüklü makrofajların birikimiyle oluşmaya başlayan yağlı çizgilenmeler aterosklerozun en erken işaretleridir. Aterosklerozun ilerlemesine ilişkin son çalışmalarda, basit bir lipid depolanmasının oluşturduğu klinik olaydan ziyade, çok sayıda genetik ve çevresel faktörün etkileşimi sonucunda oluşan ve her safhasında kronik bir inflamasyonun bulunduğu bir süreç olarak kabul edilmektedir (29).

Aterosklerotik sürecin başlangıcı, ilerlemesi ve hassas plak yırtılması ile neticelenen patofizyolojik mekanizmalar artık büyük ölçüde ortaya çıkarılmıştır. Bu sonuçlara bakıldığında, kardiyovasküler risk faktörlerine uzun süre maruz kalan ilk organ endoteldir (30,31). Arter endotelinin zedelenmesi ile aterogenez süreci başlar. Endotel endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları olan ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynayan, damar iç yüzeyinde tek sıra halinde bulunan, kana geçirgenliği olmayan ve aktif bir bariyerdir (32-34).

Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdadır. Ancak oksidatif stres, mekanik, hemodinamik, şimik etkiler gibi bütün risk faktörleri endotel yapısını bozarak endotelin bu özellikleri ortadan kaldırır (32-35).

Patofizyolojide en önemli unsur kronik veya tekrarlayan endotel hasarıdır. Dolaşımda bulunan endotoksinler, anoksi, karbonmonoksit veya sigaranın diğer ürünleri, virüsler, homosistein gibi spesifik endoteliotoksinler endotel hasarı oluşturabilir. Fakat bu hasarda asıl önemli etkenlerin hemodinamik bozukluklar ve hiperkolesterolemi olduğu düşünülmektedir. Damar üzerindeki stres ve türbülant akım endotel geçirgenliğini ve hücre yıkımını artırmakta olup, LDL kolesterol (LDL-K) endositozuna neden olmaktadır. Plakların daha çok damarların ağızlarında, dallanma bölgelerinde ve desendan aorta ve abdominal aortanın posterior duvarında olması bu durumu desteklemektedir. Aterosklerotik sürecin önemli bir parçası da LDL-kolesterolün oksidatif modifikasyonudur. Okside olmuş LDL-kolesterol endotel hücrelerine toksik olup, endotel hasarına neden olmaktadır. Okside olmuş LDL-K monositler için kemotaktiktir ve makrofajları immobilize eder. Böylece bu hücreler aterom oluşumunun olduğu bölgede toplanmış olur ve makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından daha kolay alınır (36). Monositler öncelikle intimada birikirler, lipidleri fagosite edip, köpük hücresi veya lipid yüklü makrofajlar olurlar. LDL- K reseptörünün bazı tipleri çöpçü reseptörleri olarak bilinir, bunlar aşırı lipid alımı ile köpük hücre oluşumuna aracılık ederler (37). Daha sonra endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salgılanırken, okside LDL ile yüklü monositlerin diapedez yoluyla subendotelyal bölgeye geçmesi ile intima altındaki alanda biriken lipit yüklü makrofajlar inflamatuvar yanıtın daha fazla artmasına yol açmaktadır (38,39). Bu esnada endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) bölgeye makrofaj yığılmasını artırır. T lenfositleri ise inflamatuvar cevabı artırırken aynı zamanda da makrofajları aktive ederek kollajen, metalloproteinaz ve sitokin salınımını sağlamaktadır (40,41). İntima tabakası altında biriken düz kas hücreleri de ekstraselüler matriks yapımına katkıda bulunarak plağı güçlendirmektedir.

Plak büyümesi iki aşamada tanımlanmaktadır; önce “pozitif yeniden şekillenme” olarak tanımlanmakta, bu tanım dışı doğru büyümeyi ifade etmektedir. Sonra ise damar lümeninde daralmanın olduğu süreci başlatan, içe doğru büyüme kavramı için kullanılan “negatif yeniden şekillenme” olarak adlandırılmaktadır. Plağın büyümesini müteakiben aterosklerotik plak ile koroner damar lümeni arasındaki mesafe artmakta, böylece plak kanlanması bozukluk meydana gelerek hipoksiye yol açmaktadır (42,43). Hipoksi yırtılmaya meyilli yeniden damarlanma oluşumuna yol açmaktadır bu damarlanma da aterosklerotik plağındaki fragil hücrelerden oluşmaktadır (44).

Kararsız bir yapıya sahip olan yeniden damarlanma, plak içine kanamaya yol açarak, kan ve demir birikimine neden olur ve plağın da kararsız hale dönüşmesinde rol oynar (45,46). Ancak aterosklerotik sürecin sonucunda gelişen akut koroner sendromlar plak progresyonu sonucunda oluşan damar lümenindeki daralmadan ziyade, kritik olmayan plakların yırtılması sonucunda üzerinde oluşan trombus sonucunda oluşmaktadır (47).

Aterosklerotik plağı oluşturan temel yapılar lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz kılıftır. Lipid çekirdeği hücre dışı lipid ve nekrotik hücre artıklarından zengin olup, çekirdeğinin lipid içeriği %40’tan fazla ise yırtılmaya aday olduğu bildirilmiştir (48).

Düz kas hücre miktarındaki azalma, plak içine kanama, lipitten zengin olan içerik ve ince fibröz kılıf hassas plağın özellikleri arasındadır. Plağın yırtılmaya olan meyilini belirlemede lipid içeriğinin yanında fibröz kılıfın özellikleri de önemli rol oynamaktadır. Fibröz çatının kalınlık, hücre içeriği ve matriks yapısı kılıfın stabilitesini belirleyen önemli özellikleridir (49).

Fibröz çatının ince ve dayanıksız olduğu omuz bölgesinin incilmesi sonucunda plak yırtılması ve akut koroner sendrom görülebilir. İnflamatuvar hücrelerden salınan çeşitli mediatörler, plazminojen ve matriks metaloproteazları (MMP) fibröz çatıyı zayıflaması sonucunda yırtılmasına zemin hazırlamaktadır (50). İnflamasyon plağı hassas hale getirerek tromboz riskini arttırırken, oluşan trombositlerden salınan platelet derive büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- beta

(TGF-B) gibi mediatörler de inflamasyon artışını tetikleyen döngüyü oluşturmaktadır.

2.1.1 Aterosklerotik Süreçte Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi'nin Rolü

Anjiyotensin 2 (Ang 2)'nin düz kas hücre büyümesi ve kollajen depolanmasını içeren vasküler remodelling sürecinin patofizyolojisinde temel rol oynadığı yaygın olarak kabul edilen bir bilgidir (51,52).

Dahası, Anjiyotensin-2 (Ang2), fosfolipazA-2'yi (PLA2) aktive ederek vasküler düz kas hücrelerinden (VSMC), siklooksijenaz-2 (COX-2) salınımını indükleyerek vasküler inflamatuvar yanıtın temel modülatörü olan prostoglandin sentezini kolaylaştırır (53).

Son zamanlarda, Ang2, oksidatif stress ve endotel disfonksiyonunun fizyolojik aktivatörü olarak tanımlanmaktadır. Anjiyotensin-1 (AT1) reseptörleri üzerinden ve insan VSMC' lerindeki protein kinaz c (PKC)'leri düzenleyerek, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidazı (NADPH) stimüle eder (54).

Ang2'den bağımsız olarak aldosteron da endotelial hücreler (EC) ve VSMC'ler üzerinde direkt olarak yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Bu da aterosklerotik süreci kolaylaştırır. Aslında aldosteron etkisinden sonra, insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde (HUVEC) , vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-selektin, Hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gen ekspresyonu anlamlı ölçüde artar (55).

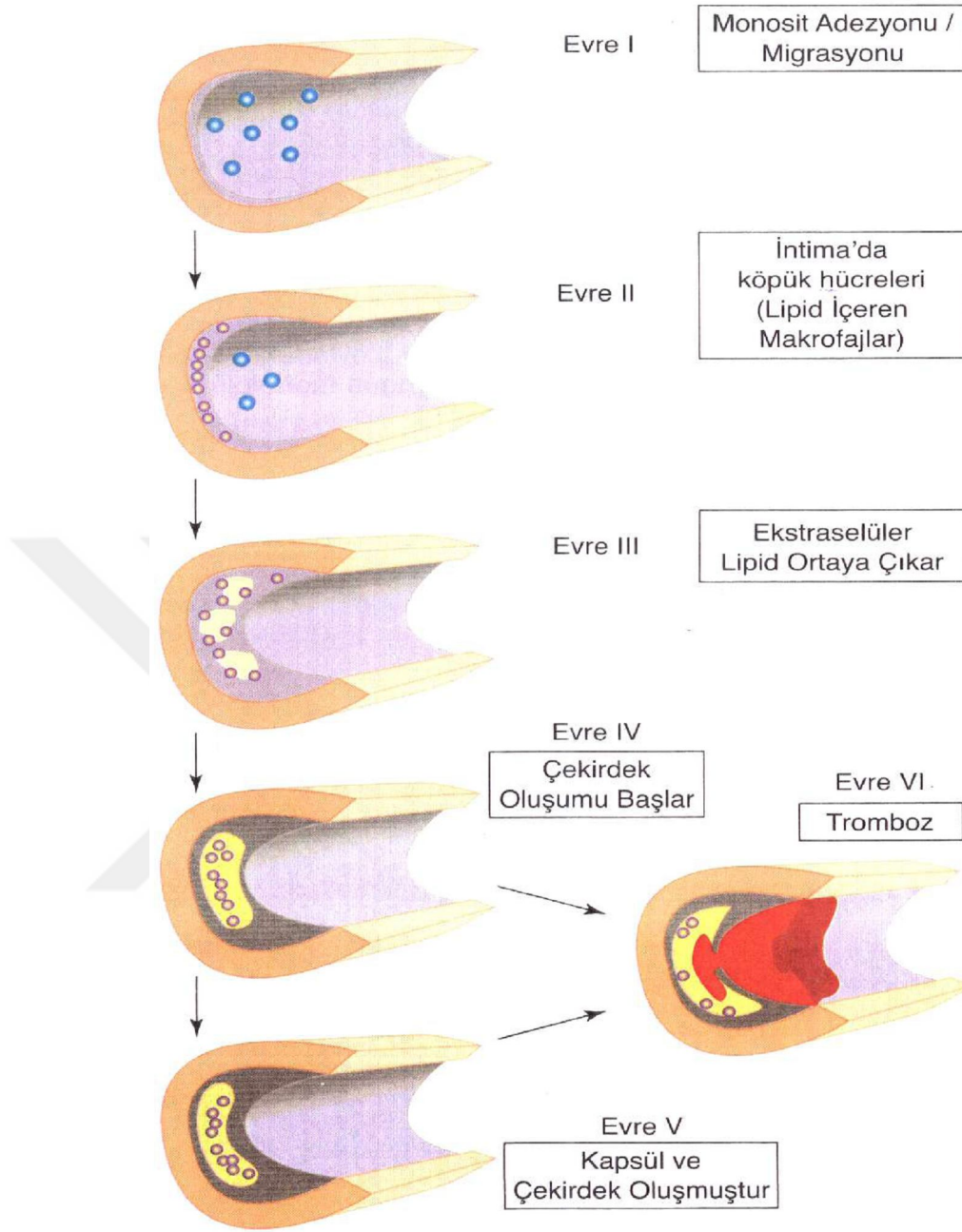
Bunun yanında, mikroarray ve nicel Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) tecrübeleri göstermiştir ki, aldosteron, birçok vasküler fibrozis, inflamasyon ve kalsifikasyon süreçleri ile ilişkili olan endojen insan koroner VSMC geninin ekspresyonunu aktive etmektedir (56,57).

Ateroskleroz, uzun süren asemptomatik döneme sahip kronik, ilerleyici ve inflamatuvar bir hastalık sürecidir. Koroner arter hastalığı ve neden olduğu akut koroner sendromlar ise aterosklerozun klinik belirtileri olarak karşımıza çıkmaktadır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yaşamın erken dönemlerinde başlayıp uzunca bir süre sessiz şekilde ilerler ve bu

süreci müteakiben belli bir dönemde semptomatik hale gelerek bir sonraki ilerlemiş aşamaya geçer (58).

Erişkinlerde kardiyovasküler sistem hastalıklarına dair yapılmış olan birçok büyük prospektif çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar ile kardiyovasküler sistem hastalıklarına yol açan bir takım aterosklerotik risk faktörleri tanımlanmıştır (59). Tanımlanan risk faktörlerini çocuklar için kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimiyle direkt olarak ilişkilendirebilecek veriler sınırlıdır. Şekil 2.1'de Amerikan Kalp Derneği'ne göre ateroskleroz evreleri gösterilmektedir.





Şekil 2.1: Amerikan Kalp Derneği'ne Göre Aterosklerotik Plak Evreleri

Kardiyovasküler hastalıklardan korunmanın başlangıcı, en ideal olarak intrauterin dönemde başlayıp yaşamın sonuna kadar devam eden bir süreci kapsar. Bilinen yaklaşım olarak, kardiyovasküler hastalıkları önlemeye yönelik yaklaşımlar orta yaş ve üzerinde, koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalığı için yüksek risk grubundaki kişileri hedef almaktadır. Buna karşın; gençlerde ve kardiyovasküler hastalıklar

açısından düşük ya da orta risk grubundaki bireylerde, alınacak önlemlerin oluşturacağı etkinin önemi büyük ölçüde göz ardı edilmektedir (60).

Yapılan çalışmalar aterosklerotik gelişimin çocukluk döneminde başladığını ortaya koymuştur. Yağlı çizgilenmelerin öncül lezyonları aterosklerotik plaklara neden olmaktadır ve bu lezyonlar, aortik intimada 3 yaşında, koroner arterlerde ise ergenlik döneminde oluşmaya başlamaktadır (61).

2.1.2 Çocuk ve Ergenlerde Ateroskleroz Gelişimi

Gençler ve çocuklar mutlak kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından düşük riskli grupta yer almalarına karşın, kendi yaşları içerisinde göreceli olarak artmış riske sahip genç bireylerin ileride de yüksek risk grubunda kalmaya devam ettiği ve yaşamlarının sonraki döneminde kardiyovasküler olay yaşama olasılıklarının yaşlarına göre daha fazla olduğu bilinmektedir (62).

Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıklardan korunmaya yönelik önlemlerin yaşamın erken dönemlerinden itibaren uygulamaya konulması gerekmektedir.

Aterosklerotik vasküler değişiklikler, çocukların çoğunluğunda hafif düzeydedir. Bu aterosklerotik değişiklikler sağlıklı yaşam düzeni ile en düşük seviyede tutulmanın ötesinde önlenmesi mümkündür. Ancak, KVH ile ilişkili birtakım tanımlanmış risk faktörlerinin varlığında (örneğin, obezite ve hipertansiyon) ve/veya hastalıklarda (diyabet ve Kawasaki Hastalığı) ateroskleroz süreci normalden daha hızlı ilerleyebilir (63).

Çocuklarda ateroskleroz açısından birtakım risk faktörlerinin varlığı, otopsi verilerine ve aterosklerozun dolaylı ölçümlerine (cIMT) bağlanmıştır. Bunun yanında, bazı çalışmalar ile çocukluk çağında kan basıncı, serum lipid seviyeleri ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri yapılmıştır. Daha sonra aynı bireylerin orta yaşta tekrar değerlendirilen bu parametreler ile kuvvetli korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (64). Bunun neticesinde çocukluk döneminde KVH riski taşıyan bireylerin erişkin dönemde de önemli ölçüde bu riski taşımaya devam ettiği görülmüştür. Bazı hastalıkların varlığında (ailevi hiperkolesterolemi, diyabet ve böbrek yetmezliği) çocukların prematür ateroskleroz ve KVH geliştirmeye daha fazla meyilli olduğu görülmüştür.

Dahası, bu çocuklardan bazılarında, çocukluk veya ergenlik döneminde bile kardiyovasküler hadiseler meydana gelebilir.

Çocukluk yaş grubunda tanımlanmış aterosklerotik risk faktörleri; kilo fazlalığı, metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, ailede erken yaşta (<45 yaş) kardiyovasküler hastalıktan ölüm öyküsü, sigara dumanı maruziyeti ve diyabet ve böbrek yetmezliği gibi birtakım hastalıklardır (65).

2.1.3 Çocuklarda Aterosklerotik Risk Faktörleri (65)

Konstitusyonel Risk Faktörleri

- Ateroskleroz aile öyküsü
- Yaş
- Cinsiyet

Yaşam Şekli/Davranışlar

- Sedanter yaşam
- Beslenme şekli
- Sigara maruziyeti
- Perinatal maruziyetler

Fizyolojik

- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Obezite
- Bozulmuş glukoz metabolizması ve insülin direnci

Hastalıklar

- Tip 1 ve tip 2 diyabet
- Kronik/son dönem böbrek yetmezliği
- Geçirilmiş kalp transplantasyonu
- Koroner arter anevrizması ile birlikte Kawasaki Hastalığı

- Kronik inflamatuvar hastalıklar (ör, juvenile romatoid artrit, kronik inflamatuvar barsak hastalığı)
- Kanserden sağ kalanlar
- Human immunodeficiency virüs enfeksiyonu
- Nefrotik sendrom

2.2 VİTAMİN D TANIMI, METABOLİZMASI VE ÇALIŞMA MEKANİZMASI

2.2.1 D Vitaminin Tarihçesi

Efesli Soranus ve Bergamalı Galen çocukluk çağı kemik hastalıklarından ilk bahsedenlerdir. Bunun yanında, kemik hastalıklarından korunmak için güneş banyosu antik Roma döneminde tavsiye edilirdi (66). Francis Glisson'ın 1650 yılında Londra'da latince olarak basılan 'de Rachitides' kitabı, raşitizm konusunu detaylı olarak ele alan ilk kitaptır. Raşitizm kelimesinin Yunanca'da bükülme, ekstremitelerde eğilme anlamına gelen 'Rhachitis' den geldiğini belirtmiştir ve o zamana kadar bilinenlerden farklı olarak, raşitizmin ayrı bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Tariflediği muayene bulguları ise günümüzdeki bulgular ile hemen hemen benzerdir (67).

Klasik kemik hastalığı olan Riketsin ilk bilimsel tanımı 1645-1660 Dr. Daniel Whistler (1619-1684, University of Leiden, The Netherlands) ve Profesör Francis Glisson (1597-1677, University of Cambridge, UK) tarafından yapılmıştır (68,69). 18. Yüzyılda Vitamin D' ye spesifik çalışmalarda birtakım ilerlemeler olmuştur. Glisson and Whistler'in görüşleri en uygun şekilde tanınması ve kabul edilmesi süreci olarak nitelendirilebilir. Çünkü bu çalışmalarda Rikets kesin olarak bir kemik hastalığı olarak tanımlanmıştır. 1849 yılında Armand Trousseau (1801-1867) and Charles Lasègue (1816-1883) osteomalazi ve riketsin aynı hastalıkların farklı isimlendirmeleri olduğunu belirtirken, Gustav Pommer (1851-1935), 1885' te raşitik iskeletin histolojik ve patolojik olarak tanımını ispatlamıştır (70,71).

Raşitizm ve D vitaminin tarihçesi aşağıdaki sıra ile devam etmektedir: (72)

- 300-500 milyon yıl önce: Kalsifiye olmuş iskeletler bulundu.
- İkinci yüzyıl: Efesli Soranus Romalı çocuklarda raşitizmi tarif etti.
- 1645: Glisson İngiltere’de şehrli çocuklarda raşitizmi “İngiliz hastalığı” olarak tarifledi.
- 1822: Snadecki güneş ışığının önleyici ve iyileştirici etkisini belirtti.
- 1912: Hopkins vitaminleri gösterdi.
- 1921: Mellanby yağda eriyen D vitaminini tanımladı.
- 1923: Goldblatt ve Soames deride ultraviyole etkisiyle D vitamini prekürsörlerinden D vitamini oluşturulduğunu gösterdi.
- 1930: Windaus D vitaminin kimyasal yapısını gösterdi.
- 1937: Albright D vitaminine dirençli raşitizmi tanımladı.
- 1950’ler: Carlsson ve Nikolaysen D vitaminiyle yiyeceklerle kalsiyumunemilimi arasındaki bağlantıyı gösterdi.
- 1968: De Luca 25(OH) Vitamin D’yi gösterdi.
- 1970: Kodicek ve Fraser renal kalsitriolü tanımladı.
- 1975: Haussler D vitaminin bağlandığı nükleer reseptörü tanımladı.
- 1988: Baker Vitamin D reseptörünü klonladı.
- 1997: Fu ve ark. 25OH-1 alfa hidroksilazı klonladı.

2.2.2 Vitamin D’nin Tanımı, Yapısı ve Sentezlenmesi

Vitamin D iki formu olan bir steroid hormondur ve bu farklı formlar yan zincirler yapılarındaki farklılıklarından oluşur. Bu yapısal farklılıklar Şekil 2.2’de gösterilmiştir. Bu yapısal farklılıklar metabolizmalarını değiştirebilir ancak aktif metabolitlerin biyolojik aktiviteleri benzerdir (7).

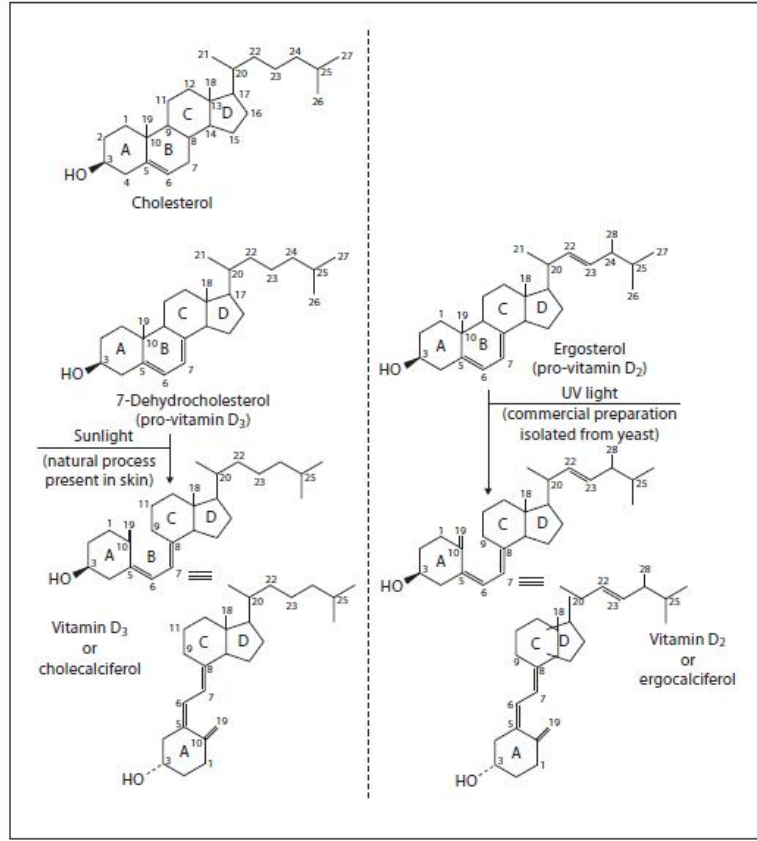
Vitamin D2 veya ergokalsiferol maya sterol ergosterolünün UV ışınlarına maruziyetiyle oluşur ve güneşe maruz kalmış mantarlar gibi bitkisel kökenli yiyeceklerde doğal olarak bulunur. Öte yandan, Vitamin D3 veya kolekalsiferol 7-dehidrokolesterolün ultraviyole-b ışınlarına (290-315nm) maruz kalması sonucunda temel olarak ciltte sentezlenir. D vitaminin

deriden sentezlenebilmesi için cm^2 başına en az 18-20 mJ UVB ışını gereklidir (73).

Ülkemiz 36-42 derece kuzey enlemleri arasında bol güneş alan bir alanda bulunmaktadır. Bu nedenle yılın sadece dört ayında alınan güneş ışığı Vitamin D sentezi için yetersizdir. Diğer aylarda ise gelen güneş ışığı, D vitamini sentezi açısından yeterli olmaktadır (74).

Vitamin D'nin en büyük kaynağı, ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde sabah 10.00 ile 15.00 arasında insan cildine gelen güneş ışığıdır. Vitamin D, aynı zamanda yağlı balıklar ve balık yağı gibi hayvansal kaynaklı gıdalarda bolca bulunmaktadır. Tüm bu doğal kaynaklardan ayrı olarak Vitamin D2 ve D3 gıda takviyesi şeklinde satın alınabilir (75,76).

D vitamini yağda eriyen vitamin türüdür ve yağ hücrelerinde depolanmaktadır. İhtiyaç olduğunda ise dolaşıma salınırlar. Somonbalığı, ton balığı, uskumru, maydanoz, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan ve maydanoz gibi besinler D vitamini yönünden oldukça zengindir. Ancak gıdamaddelerinin günlük D vitaminini karşılayacak düzeyde D vitamini içeriği yoktur (77,78).



Şekil 2.2: Vitamin D3 (kolekalsiferol) ve Vitamin D2 (ergokalsiferol)'nin kendi provitaminleri olan 7- dehidrokolesterol ve ergosterol ile yapısal ilişkisi.

Vitamin D3' ün, ciltte bulunan 7-dehidrokolesterolün güneşle aktivasyonu ile doğal yollarla sentezlendiği ve Vitamin D2' nin ise bitkisel kökenli olarak sentezlendiği vurgulanmak istenmiştir (79,80).

Vitamin D (D2 veya D3) ince barsaklar tarafından pasif emilimle alınarak şilomikronlarla birleştirilir ve böylece lenfatik sistem kanalıyla venöz kana yani dolaşıma katılır.

Ciltte üretilen veya sindirilmiş olan Vitamin D biyolojik olarak aktif değildir ve aktif metabolitinin oluşabilmesi için iki hidrosilasyon reaksiyonu gereklidir. İlk hidrosilasyon Vitamin D-25-hidroksilazın (25-OH₂D), 25 (OH) D' ye dönüşmesidir ve karaciğerde gerçekleşen bir yapısal hidrosilasyondur. İkinci hidrosilasyon ise 25(OH)D-1aOH₂D (CYP27B1) tarafından katalizlenir ve sonucunda biyolojik olarak aktif form olan Vitamin D 1,25(OH)₂D üretilir (kalsitriol).

25(OH)D'nin ikinci hidrosilasyonu ise vücutta birçok dokuda gerçekleşmektedir. Bununla birlikte kandaki 1,25 (OH) D düzeyleri

çoğunlukla renal kaynaklı 1 α -hiroksilaz aktivitesi ile düzenlenir (Şekil 2.3). Bu enzimin aktivitesini düzenleyen etkenler ise serumdaki kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH) ve fibroblast growth factor 23 (FGF23) düzeyleridir. Kan dolaşımındaki 25 (OH) D düzeyinin, ekstrarenal dokulardaki 1 α -25 (OH) 2D düzeyinin temel belirleyicisi olduğunu ve bu durumda vücuttaki Vitamin D düzeyinin en iyi göstergesi olduğunu bilmek gereklidir. Asıl olarak, 25 (OH) D düzeyleri eksiklik veya yeterliliği belirlemek için kullanılmaktadır (81). Vitamin D' nin sentez aşamaları şekil 2.3'te gösterilmiştir (7).

Dolaşımdaki 25 (OH) D düzeyi, 1,25 (OH) 2D düzeyinin yaklaşık 1000 katıdır ve yarı ömrü (yaklaşık 3 hafta) 1,25 (OH) 2D'den (birkaç saat) daha uzundur (81). Tüm bu nedenlerden ötürü, vücuttaki Vitamin D durumunun belirlenebilmesi için en uygun yöntemin 25 (OH) D düzeylerinin ölçümü olduğu konusunda genel bir konsensus oluşmuştur (7,81).

Kanda dolaşan Vitamin D metabolitlerinin büyük çoğunluğu Vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınmaktadır az bir kısmı ise serbest formda dolaşmaktadır. 1 α ,25(OH) 2D₃ hormonuna ve analoglarına biyolojik cevabın oluşması VDR tarafından düzenlenmektedir. VDR bir DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörüdür. 1 α ,25(OH)₂D- ligandlı VDR ve retinoid X reseptör (RXR) heterodimerinden oluşan bir aktif sinyal iletim kompleksi meydana getirmektedir.

VDR-RXR heterodimer, Vitamin D- denetimli genlerin promoter bölgesindeki VDR' leri tanıyan ve bağlayan bir transkripsiyon kompleksini oluşturmak için kofaktörleri toplar. Vitamin D endokrin sistemi insan genomunun yaklaşık %3'ü üzerinde yaygın etkilerini göstermekte iken, VDR' ler 38'den fazla sayıda dokuda yaygın olarak bulunmaktadır (82).

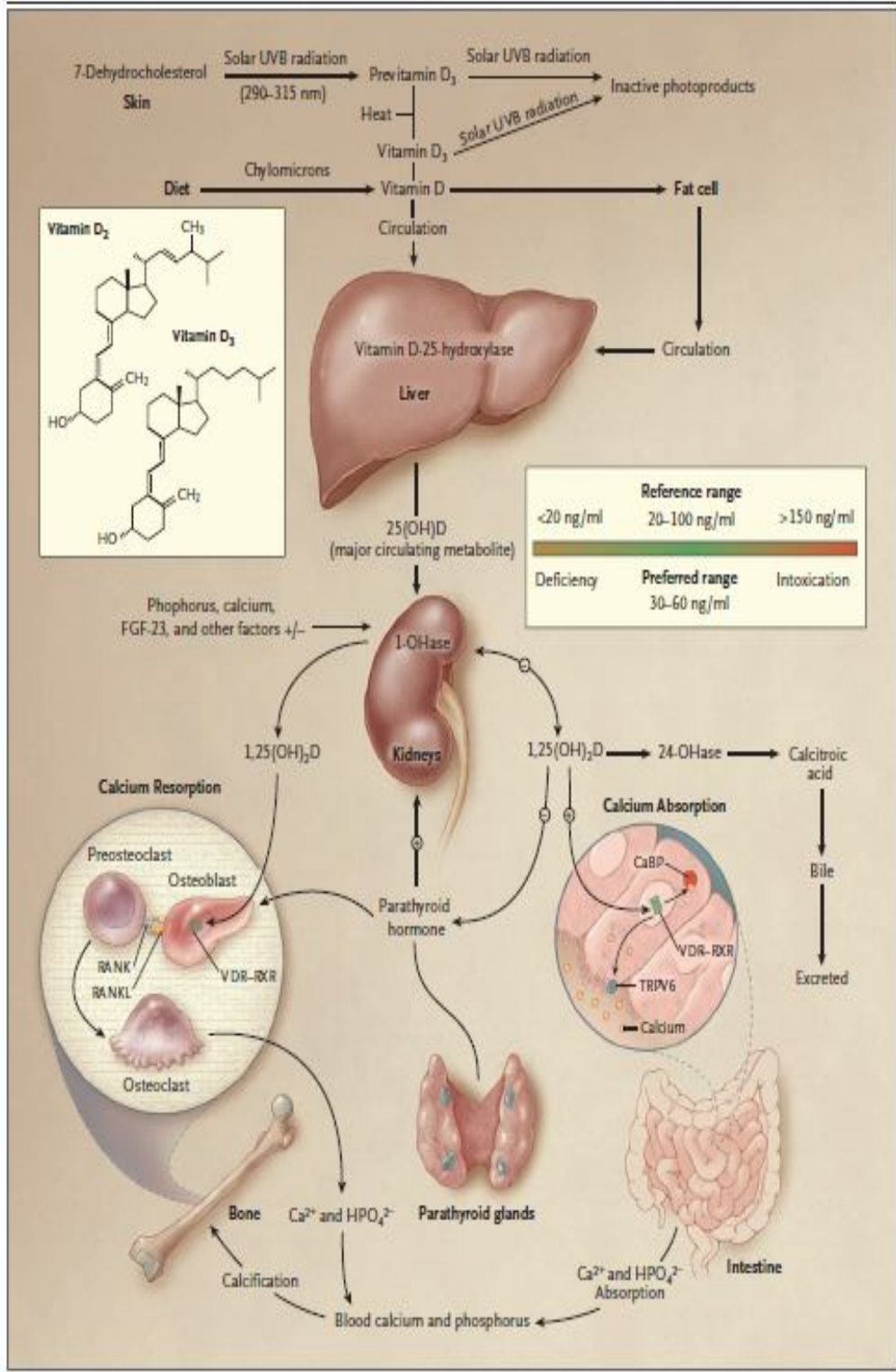
Parikalsitriol veya 22-oksakalsitriol gibi Vitamin D analogları tarafından VDR'nin aktive edilmesi ile farklı kofaktörlerin de dolaşımdan toplanabileceği unutulmamalıdır (83). Farklı analoglar tarafınca aynı VDR'nin aktivasyonu sonucu meydana gelen farklı hücresel olaylar, aterosklerotik süreç üzerindeki etkileri açısından kalsitriol ve analoglar arasında gözlenen farklılıklar için bir açıklama sunabilir.

VDR aynı zamanda plazma membran kaveolasında lokalizedir ve bunun neticesinde sinyal iletim yollarının aktivasyonu ile hızlı yanıt oluşumunu

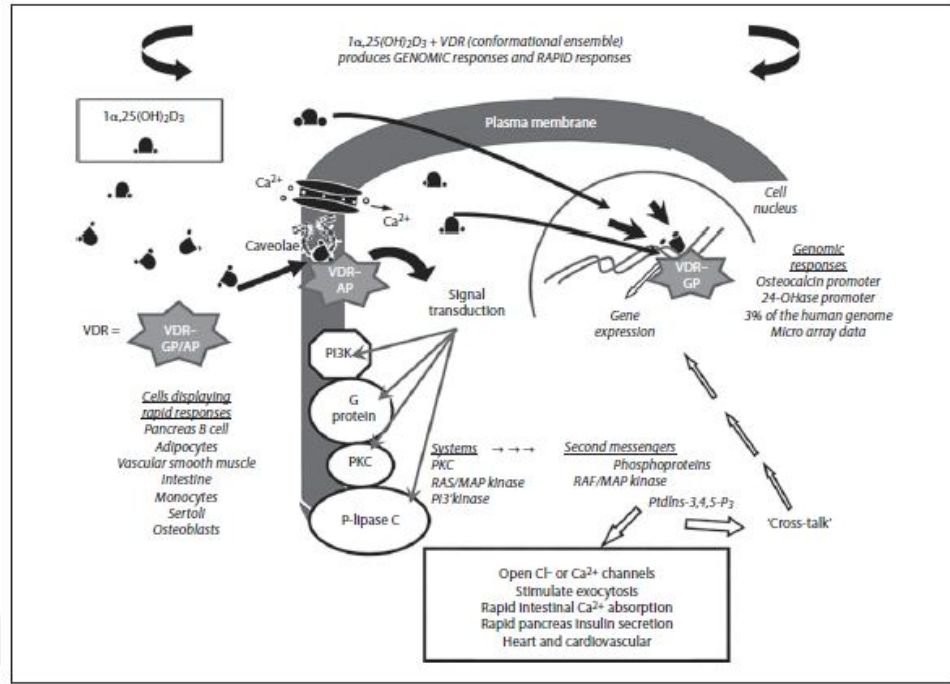
sağlar. Bu hızlı ve genomik olmayan etkiler şunları içermektedir: G-protein bağlı reseptörlerin fosfotidilinozitol-3-kinazın (PI3K), fosfolipaz C'nin veya protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonu. Bunun sonucunda da mitojen aktif protein kinaz (MAPK) kaskadının reseptörleri artar ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılması, pankreastan hızlı insülin salınımı gibi çok sayıda sonuçlar doğurur (Şekil 2.4) (84).

Kalsitirolün biyolojik etkileri 1a,25(OH) 2D3 yıkımını katalizleyen 1a,25(OH) 2D3 24-hidroksilaz enzimi tarafından kısıtlanmıştır. Bu durum sayesinde hormonun gen ekspresyonunun fizyolojik regülasyonu yapıldıktan hemen sonra bir "kapanma" sinyali sağlanır (85). *CYP24A1* gen ablasyonu yapılan farelerin 1a,25(OH) 2D3 toksisitesi nedeniyle daha erken öldükleri tespit edilmiştir.

Dikkat edilmesi gereken diğer bir husus ise, genom kapsamlı derneklerin çalışmaları sonucunda 25(OH) D'nin, Vitamin D bağlayıcı protein, 25-hidroksilaz, 24- hidroksilaz düzeyleri üzerinde olduğu kadar kolesterol biyosentezinin son basamağını katalizleyen 7-dehydrocholesterol redüktaz üzerinde de etkisi olduğu gösterilmiştir (86).



Şekil 2.3: Vitamin D'nin sentez aşamaları (7)



Şekil 2.4: 1,25 (OH) 2 D3' ün genomik ve non-genomik sellüler sinyalizasyon ile aktivasyonu (84)

2.3 VİTAMİN D'NİN ETKİLERİ-FONKSİYONU

2.3.1 Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizması

Vitamin D olmaksızın besinlerle alınan kalsiyumun yalnız %15'i ve fosforun ise %60'ı emilebilir (87-89). 1,25-dihydroxyvitamin D'nin VDR ile etkileşimi ile intestinal kalsiyum absorpsiyonu %30-40 arasında iken, fosfor absorpsiyonu ise %80'lere varır. (87-90).

Meksika-Amerika kökenli beyaz ve siyahi kadın ve erkekleri içeren bir çalışmada kemik mineral dansitesi ile Vitamin D düzeyleri arasında direkt ilişki olduğu bildirilmiştir. 25-hydroxyvitamin D düzeyi 40 ng/ml veya daha üzerine çıktığında kemik dansitesinin maksimum düzeye eriştiği tespit edilmiştir(91). Düzey 30ng/ml veya daha altına düştüğünde ise intestinal kalsiyum emiliminde ciddi oranda düşüş görülür (90). Bunun sonucunda paratiroid bezleri maksimum düzeyde uyarılarak PTH düzeylerinde ciddi oranda artış görülür ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur (92-94). PTH, kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu artırır ve böbrekleri 25-hydroxyvitamin D'nin 1,25-dihydroxyvitamin D'ye dönüşümünü artırması için stimüle eder böylece kalsiyumun intestinal absorpsiyonu artarken,

Vitamin D eksikliği şiddetlendirir. PTH aynı zamanda fosfatüriye neden olarak kan fosfor düzeyini düşürür. Yetersiz kalsiyum-fosfor üretimine bağlı olarak kollajen matriks yapımı azalır bu da çocukluk çağındaki rikets ve erişkin dönemindeki osteomalazinin klasik bulguları ile ilişkilidir (95-98).

PTH böbrekleri 1,25-dihidroksi Vitamin D üretimi için stimüle eder, aynı zamanda kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu artırır (87-89,99). PTH aynı zamanda osteoblastları aktive ederek preosteoklastların matür osteoklastlara dönüşümünü uyarır (87, 88, 95). Osteoklastlar kemiğin kolajen matriksinde mineralize olarak osteopeni ve osteoporoza yol açar bunun neticesinde ise kırık riski artar (91, 93, 97, 100, 101).

Vitamin D eksikliği kas güçsüzlüğüne de neden olmaktadır (91, 95-97). İskelet kaslarında da Vitamin D reseptörü bulunmaktadır ve maksimum fonksiyon gösterebilmek için Vitamin D'ye ihtiyaç duyar (91, 95).

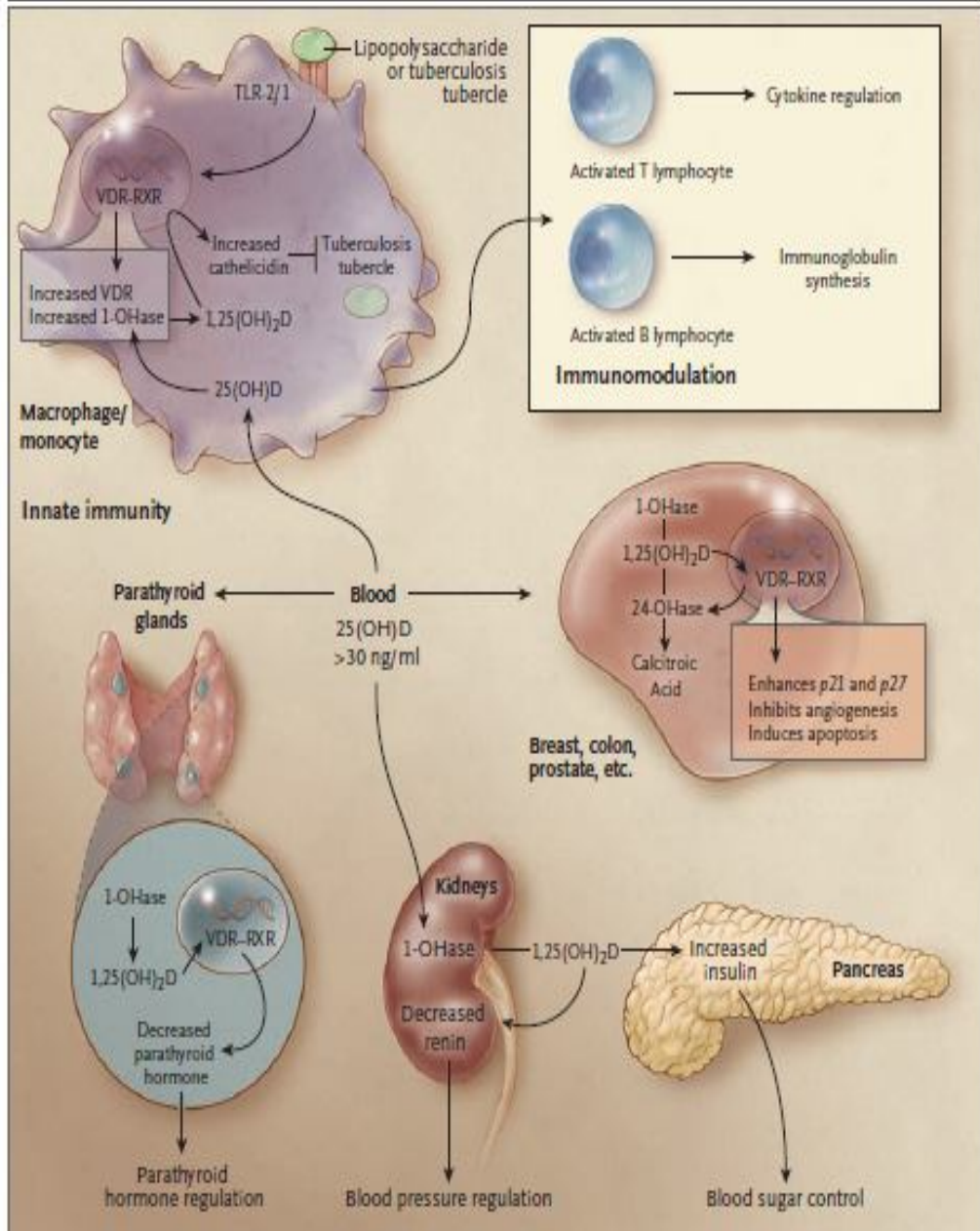
2.3.2 Kemik Metabolizması Dışı Etkiler

Beyin, prostat, meme ve kolon dokuları kadar immün sistem hücreleri de VDR'ne sahiptir ve Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 hidroksi Vitamin D'ye yanıt verirler (87-89, 95, 99).

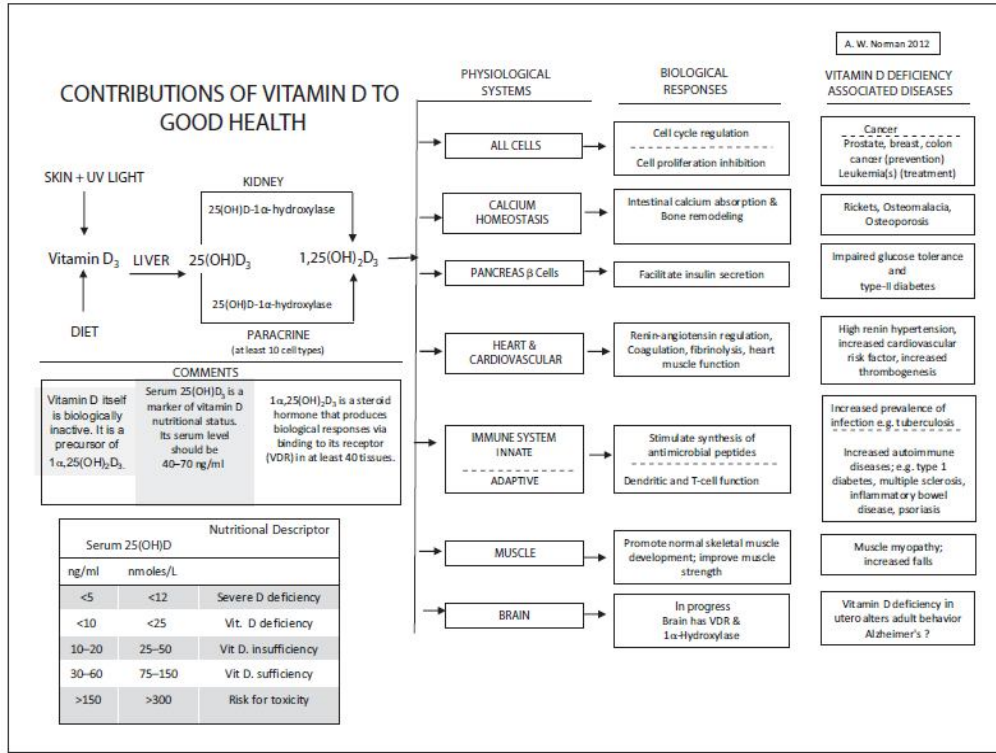
Bunun yanında bu dokulardan ve hücrelerden bazıları 25-hydroxyvitamin D-1 α -hidroksilaz enzimini üretir (87-88, 95, 99). Direkt veya indirekt olarak vitamin D; hücrel proliferasyon, farklılaşma, apoptozis ve anjiyogenezisi de içeren 200'den fazla geni kontrol eder (87, 95, 102). Hem normal hem de kanser hücrelerinde, terminal farklılaşmayı indükleyerek hücrel proliferasyonu azaltır (87-88, 95-99, 102). Psöriyazis tedavisinde kullanımı pratikteki uygulamalarından biridir (103). 1,25-Dihidroksivitamin D aynı zamanda güçlü bir immünmodülatördür (87-89, 99, 104).

Lipopolisakkaritlere veya mycobacterium tuberculosis etkenine maruz kalan monosit ve makrofajlar, VDR geni ve 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilaz geni sentezini arttırmaktadırlar. 25-hidroksivitamin D düzeylerinin 20ng/ml'nin altına düşmesi ile birlikte monosit ve makrofajların immün yanıtı başlatmaları engellenir bu durum özellikle Vitamin D eksikliği olan siyah Amerikalılarda tüberküloz geliştirmeye yatkınlığı açıklar (105).

1,25-dihidroksi Vitamin D3, renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini artırır ve myokardiyal kontraktiletiyi artırır (6, 106, 107). Şekil 2.5'te anlatılan mekanizmalar gösterilmektedir. Şekil 2.6'da ise Vitamin D düzeylerinin tüm sistemlere etki ve katkıları gösterilmiştir.



Şekil 2.5: Vitamin D'nin organ, hücre sistemleri ve immün sistem üzerindeki etkileri (7).



Şekil 2.6: Vitamin D düzeylerinin tüm sistemlere etki ve katkıları (108)

2.4 VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN TANIMI

The Institute of Medicine ve Endocrine Society Task Force topluluklarının her ikisi de Vitamin D eksikliğinin değerlendirilmesi tedavisi ve önlenmesi için en son rehberleri yayınlamıştır. (81, 109)

Bu toplulukların verileri göz önüne alınarak, Endocrine Society Task Force Vitamin D eksikliğini 25-(OH)D < 20 ng/mL, yetersizliğini 21-29ng/ml ve Vitamin D yeterliliğini 25-(OH)D > 30 ng/mL olarak tanımlamıştır (81). Bununla birlikte the Institute of Medicine committee optimal kemik sağlığı sağlanması için 25-(OH) D aralığının 16-20 ng/mL olması gerektiği sonucuna varmıştır (109).

En güneşli bölgelerde bile, cilt güneşten korunduğu için Vitamin D eksikliği yaygındır. Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Avustralya, Türkiye, Hindistan ve Lübnan'da çocukların %30-50'sinde çocuk ve yetişkinlerde 25-hidroksi Vitamin D düzeyleri 20 ng/ml altında olarak ölçülmüştür (110, 111).

2.5 D VİTAMİNİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Normal şartlarda vücuttaki D vitamin düzeyini deride sentezlenen D3 ve besinlerle alınan D2 vitaminleri belirlemektedir. D vitamini düzeyini etkileyen faktörler; D vitaminin yetersiz sentezi, alımı ya da yetersiz emilimi ve D vitamini metabolizması bozukluklarıdır (112).

Düzeği etkileyen faktörler aşağıda sıralanmaktadır:

- Etnik ve genetik faktörler
- Yaş
- Cilt pigmentasyonu (113)
- Güneş koruyucular (112).
- Mevsimler, enlem ve günün bazı saatleri (113)
- Dışarıda geçirilen süre (112)
- Giyim
- Obezite (114)
- Besinlerle yetersiz D vitamini alınması (115)
- Hava kirliliği (112)
- Metabolik hastalıklar (112)

2.6 VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN TEDAVİSİ

Endocrine Society 2011 kılavuzuna göre tavsiye edilen Vitamin D günlük alım düzeyleri: (81)

0-1 yaş arasındaki infant ve çocuklar günlük en az 400IU Vitamin D almalıdır. 1-18 yaş arasında kemik sağlığını maksimum seviyede tutabilmek için günlük en az 600IU alım gerekli iken kandaki Vitamin D düzeyini 30ng/ml'nin üzerine çıkarabilmek için günlük en az 1000IU gereklidir.

19-50 yaş arasındaki erişkinlerde ise günlük en az 600IU gereklidir. Yine kandaki Vitamin D düzeyini 30ng/ml'nin üzerine çıkarabilmek için günlük en az 1500-2000 IU gereklidir.

50-70 yaş için gerekli olan günlük alım 600-800 IU'dir.

Gebe ve emziren anneler için günlük alım 600 IU'dir

Obez çocuklar ve yetişkinler veya çeşitli ilaç kullanımları olan yetişkinler (antikonvülzanlar, glukokortikoidler, antifungaller veya AIDS tedavisi) için gerekli düzey normalin en az 2-3 katıdır.

Vitamin D alımının üst limitleri ise, 6 aya kadar 1000IU; 6 ay-1 yaş arası 1500IU; 1-3 yaş arası 2500IU; 4-8 yaş arası 3000IU ve 8 yaş üzerinde ise 4000IU'dir. (Şekil 2.7)

Endocrine Society 2011 kılavuzuna göre tavsiye edilen Vitamin D günlük tedavi ve eksiklik önleme önerileri: (81)

Tedavi ve önleme için hem Vitamin D₂ hem de Vitamin D₃ önerilmektedir.

0-1yaş arası Vitamin D eksikliği olan çocuklarda tedavi dozu, 2000IU/gün veya 50.000U'den haftada 1 kez 6 hafta boyunca olacak şekilde kullanılmalıdır daha sonra Vitamin D düzeyi 30ng/ml'nin üzerine çıkınca da idame olarak günlük 400-1000IU kullanılmalıdır.

1-18yaş arası Vitamin D eksikliği olan çocuklarda tedavi dozu, 2000IU/gün veya 50.000U'den haftada 1 kez 6 hafta boyunca olacak şekilde kullanılmalıdır. Daha sonra Vitamin D düzeyi 30ng/ml'nin üzerine çıkınca da idame olarak günlük 600-1000IU kullanılmalıdır.

Vitamin D eksikliği olan erişkinler ise günlük 6000IU veya 50.000U'den haftada 1 kez 8 hafta boyunca olacak şekilde kullanılmalıdır. Daha sonra Vitamin D düzeyi 30ng/ml'nin üzerine çıkınca da idame olarak günlük 1500-2000IU kullanılmalıdır.

Obez, malabsorbsiyon sendromu olan veya bazı ilaçları kullanan hastalarda ise 2-3 kat daha fazla doz verilmelidir.

Hiperparatiroidili hastalarda ise ihtiyaç oldukça Vitamin D verilmelidir. Serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir.

Life stage group	IOM recommendations				Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	AI	EAR	RDA	UL	Daily requirement	UL
Infants						
0 to 6 months	400 IU (10 µg)			1,000 IU (25 µg)	400–1,000 IU	2,000 IU
6 to 12 months	400 IU (10 µg)			1,500 IU (38 µg)	400–1,000 IU	2,000 IU
Children						
1–3 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	2,500 IU (63 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
4–8 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	3,000 IU (75 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
Males						
9–13 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Females						
9–13 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Pregnancy						
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Lactation ^a						
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU

AI, Adequate intake; EAR, estimated average requirement; UL, tolerable upper intake level.

^a Mother's requirement, 4,000–6,000 IU/d (mother's intake for infant's requirement if infant is not receiving 400 IU/d).

Şekil 2.7: Endocrine Society 2011 kılavuzuna göre tavsiye edilen Vitamin D günlük tedavi ve eksiklik önleme önerileri (81).

2.7 VİTAMİN D DÜZEYİ VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Günümüzde ateroskleroz gelişimi için yeni tanımlanan risk faktörlerinden bir tanesi de Vitamin D eksikliğidir. Vitamin D kemik ve kalsiyum metabolizması üzerinde olduğu kadar kardiyovasküler sistem sağlığı üzerinde de önemli etkileri olduğu tanımlanmıştır (116-120).

2.7.1 Fibroblast Büyüme Faktörü-23-Klotho Aksının Vitamin D Tarafından Düzenlenmesi

Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) primer olarak osteosit ve osteoblastlarda sentezlenen son dönemde keşfedilmiş bir glikoproteindir (121).

Klotho ise böbreğin distal tübüler hücrelerinde, paratiroid bezinde ve koroid pleksusta sentezlenmektedir. Dolaşımdaki Klotho'nun, FGF23'ün zorunlu kofaktörü olduğu ve FGF23'ün; böbreklerin 1α,25(OH)₂ D₃ üretimini baskılaması, idrarla fosfor atılımını arttırması ve PTH sentezini engellemesi gibi etkilerini düzenlediği bilinmektedir (121).

FGF23–Klotho aksının aterosklerotik süreçte muhtemel rolünün olabileceği ihtimalini gösteren kanıtlar artmıştır. Klotho ve FGF23 eksik olan fareler diğerleri ile kıyaslandığında Vitamin D homeostazında anormallikler, ateroskleroz, vasküler kalsifikasyonlar görülmüştür. Mevcut bulgular bu aksın kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisi üzerinde büyük etkisi olduğunu düşündürmektedir (122).

Klothonun, insan endotelinin ve VSMC'lerin fonksiyonları üzerinde direkt etkili olduğu görülmüştür. Hayvan modellerindeki çalışmalar göstermiştir ki, Klotho proteini NO salınımını düzenleyerek endotel disfonksiyonuna karşı vücudu korur (123).

Dahası, Klotho'nun, vasküler hastalık patogeneğinde rol alan oksidatif strese karşı artmış rezistans ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, Klotho'nun insülin/IGF-1/PI3K/Akt sinyal kaskadını inhibe ederek, manganez süperoksit dismutaz salınımını indüklediği ve böylece ROS temizlenmesinin kolaylaştığı gösterilmiştir (124).

Bunun yanında, Hu ve arkadaşları dolaşımdaki Klotho'nun sodyum bağımlı fosfor alımını inhibe ederek VSMC kalsifikasyonunu baskıladığını göstermişlerdir (125).

Son verilere göre, dolaşımdaki Klotho'nun yanında, insan VSMC'sinde tanımlanan fonksiyonel Klotho proteini damar düz kas hücrelerinin bütünlüğünün sağlanmasında kritik role sahiptir. Klothonun prokalsifik stress koşulları altında VSMC'lerce baskılanması serum yanıt faktörleri olan Runx2 ve myokardinin arttırılmasıyla ilişkilidir. Bu durum ise osteoblast benzeri hücrelerde alkalen fosfataz ve osteokalsin gibi kemik ilişkili proteinler yönünde olan VSMC fenotip transformasyonu ile düzenlenmektedir (126).

FGF23–Klotho aksının ikinci partneri olan FGF23, p-ERK ve p-AKT yolları ile VSMC aracılıklı ekstraselüler kalsifiye matriks depozisyonunu inhibe etmek ve proliferasyonu indüklemek ile görevlidir. İlginç bir şekilde, bu etkiler, VSMC'lerde FGF23'ün fonksiyonunu, Klotho yıkımını takiben ortadan kaldırılmıştır. Çünkü FGF-23 Klotho bağımlı olarak çalışmaktadır. Son zamanlarda, prokalsifik şartların etkisi altında baskılanmış Klotho düzeylerinin VDR aktivatörleri tarafından tekrar düzenlendiği gösterilmiştir.

Unutulmamalıdır ki, Vitamin D nin aktif formundan [1a,25(OH)2D3] bağımsız olarak inaktif kalsidiollerde [25(OH)D] de klotho ekspresyonu düzenlenmektedir. Bu durum, Klotho düzeylerinin düzenlenmesinde VSMC 1a-hidroksilaz (CYP27B1) enziminin destekleyici otokrin/parakrin etkilerinin rol oynadığını düşündürmektedir (126).

Ayrıca, Klotho'nun VDR aktivatör ile restorasyonu, tekrar FGF23'e yanıt vererek, proliferasyon ve kalsifikasyon inhibitör etkilerini yeniden aktive eder. Böylece, hem endokrin hem de otokrin/parakrin D vitamini sistemlerinin lokalize vasküler Klotho'un düzenlenmesinde rol oynadığını doğrular (126).

Lau ve arkadaşları, üremik fare modeli kullanarak kalsitriol veya onun analogu olan parakalsitriolün, vasküler kalsifikasyon üzerindeki etkilerini incelemiştir.

Kronik böbrek hastalarına, eşit dozlarda verilen aktif Vitamin D'nin idrar ve serum Klotho düzeylerini ve aortik media hücrelerinde kalsifikasyon inhibitörü osteopontinin salınımını arttırdığı ve bunun da aort mediasında kalsifikasyonu iyileştirdiğini ortaya çıkarmışlardır (127).

Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı olan ve olmayan hastalarda hatta in vitro hayvan model çalışmalarındaki vasküler kalsifikasyon patogenezinde FGF23-Kloto aksının Vitamin D ile regülasyonundaki asıl rolü ortaya belirlenmeye devam edilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tezin araştırma protokolü için S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 26.10.2017 tarihli 2017/0291 karar nolu etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına dair etik kurulu kararı alındı. Çalışma tek kör ve prospektif olarak tasarlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak alındı. Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerine 30.10.2017 ile 30.10.2018 tarihleri arasında başvuran 12 saatlik açlık kan Vitamin D (25-(OH)D) düzeyi <30 ng/mL olarak ölçülen ve yetersizlik tanısı alan 0-18 yaş arası 50 çocuk ve ergen, çalışma grubu olarak dâhil edildi. Kontrol grubu Vitamin D (25-(OH)D) düzeyi>30 ng/mL olan 43 bireyden oluşmakta idi. Hastalara Amerikan Endokrin Derneği'nin kriterlerine göre Vitamin D yetersizliği tanısı konuldu. Her iki çalışma grubunun da antropometrik ölçümleri (boy, kilo, VKİ) ve tansiyon ölçümleri yapıldı. Kontrol ve hasta grubu; eşlik eden obezite, hiperlipidemi, diyabet ya da başka bir kronik hastalığı olmayan, sigara içmeyen, konjenital kalp hastalığı ve KVH aile öyküsü bulunmayan olgulardan oluşturuldu. Kontrol ve hasta gruplarında obezite, hiperlipidemi, diyabet ya da başka bir kronik hastalığı olanlar, sigara içenler, konjenital kalp hastalığı ve KVH aile öyküsü bulunanlar ve zayıf ekokardiyografik görüntüleri olanlar çalışmadan dışlandı. Hasta ve kontrol grubunun tümünün elektrokardiyografi (EKG) ve konvansiyonel ekokardiyografi (EKO) ölçümleri aynı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından kör olarak yapıldı.

3.1 EKOKARDİYOGRAFI

Çalışmamızda herhangi bir ölçüm için otonom yazılım kullanılmadı. CIMT ölçümü Samsung H60 Echocardiography Systems (Samsung Healthcare) cihazı ile yapıldı. Hasta supin pozisyonunda iken sağ karotid arter cIMT ölçümü yapıldı. M-mod da lineer bir 4-9 MHz transdüser kullanarak ölçüm esnasında boyunda kontralateral (sol) tarafa küçük bir dönüşle pozisyon verildi. Prob, ana karotid arterlerin taramasını uzunlamasına olarak elde etmek için damar eksenine boyunca yerleştirildi. Intima-media kalınlığı sadece arka duvarda ölçüldü. Karotid arter bifürkasyonunun 1.5 cm perkardiyalından yapıldı ve üç kalp siklusunun ortalaması alındı. Karotid arterden yapılan ölçümler ile, 'distensibilite, stiffness ve strain' hesaplandı.

Hesaplama yöntemleri aşağıda sıralanmıştır:

Distensibilite (cm².dyn) = 2x (sistolik arter kalınlığı-diyastolik arter kalınlığı) / (diyastolik arter kalınlığı x nabız basıncı) (25)

Strain = (sistolik kalınlık-diyastolik kalınlık) / diyastolik kalınlık (25)

Stiffness (mm/Hg) = (sistolik kan basıncı / diyastolik kan basıncı) / strain (18)

CIMT'nin değerlendirilmesi ve karotis plaklarının saptanması için subklinik vasküler hastalık görüntüleme protokolü, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin standart protokolüne göre yapıldı (128).

3.2 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median interkuartil range) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. <30ng/ml D vitamininden etkilenen değişkenleri belirlemede

Gereç & Yöntem

Logistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



BULGULAR

Çalışmaya, 25-OH-Vitamin D düzeyi 30ng/ml'nin altında olan ve Vitamin D yetersizliği olarak kabul edilen 50 adet çalışma grubu ve 25-OH-Vitamin D düzeyi 30ng/ml veya üzerinde olan 43 adet kontrol grubu dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen gruplara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 4.1, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma ve Kontrol grubuna ait demografik ve klinik özellikler.

	Kontrol Grubu n:43		Çalışma Grubu n:50		P	
Yaş (Ay)	121,93±44,18		135,6±41,99		0,132*	
Cinsiyet	Kız	24	55,81%	30	60,00%	0,683+
	Erkek	19	44,19%	20	40,00%	
VKI¹	17,32±3,40		19,59±5,13		0,015*	
Sistolik Arter Basıncı	86,84±8,30		108,48±11,16		0,0001*	
Diastolik Arter Basıncı	54,72±5,52		67,58±7,10		0,0001*	

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

*Bağımsız t testi +Ki Kare Testi

**Anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

1: Vücut kitle indeksi

Kontrol ve çalışma gruplarının yaş (ay) ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.1)

Bulgular

Çalışma grubunun **VKi** ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,015$) (Şekil 4.1).

Çalışma grubunun **Sistolik Arter Basıncı** ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$) (Şekil 4.2).

Çalışma grubunun **Diastolik Arter Basıncı** ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$) (Şekil 4.2).

Tablo 4.2: Çalışma ve Kontrol grubuna ait parametreler.

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Total Kolesterol (mg/dl)	132,38 ± 12.12	133,01 ± 11.11	0.19
LDL ¹ (mg/dl)	97,67 ± 6.18	96,37 ± 5.52	0.91
HDL ² (mg/dl)	53,23 ± 2.41	53,18 ± 3.02	0.42
Trigliserid (mg/dl)	77,81 ± 16.76	61,33 ± 2.73	0.32
CRP ³ (mg/dl)	0.03 ± 0.014	0.03 ± 0.016	0.96
Vitamin B12 (pg/ml)	403± 9.2	406 ± 10.6	0.82
Trombosit (mm ³)	308 ± 66.6	310 ± 62.4	0.48

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

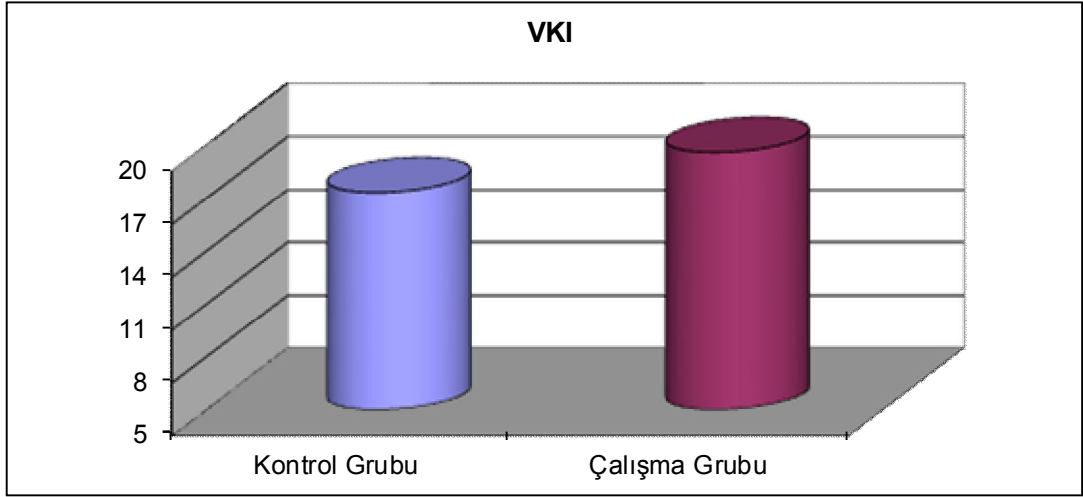
*Bağımsız t testi +Ki Kare Testi

**Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

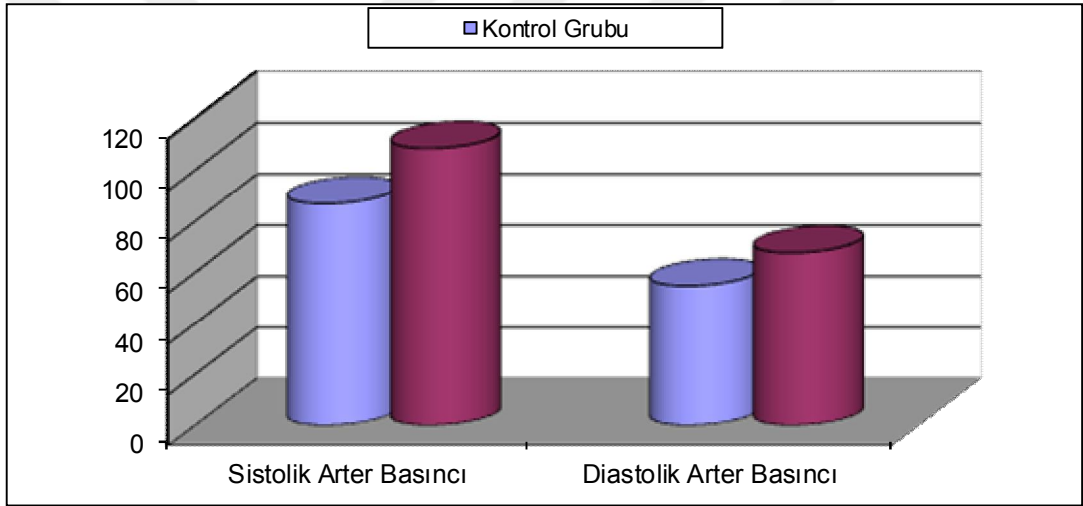
1: Düşük Dansiteli Lipoprotein

2: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

3: C Reaktif Protein



Şekil 4.1: Çalışma ve kontrol grubunda VKİ karşılaştırması.



Şekil 4.2: Çalışma ve Kontrol grubunda sistolik ve diyastolik arter basıncı değerlendirilmesi.

Tablo 4.3: Çalışma ve Kontrol grubuna ait ekokardiyografik parametreler.

	Kontrol Grubu n:43	Çalışma Grubu n:50	p*
IVSD ¹ (mm)	6,79±1,53	6,67±1,72	0,729
LVIDD ² (mm)	37,19±7,48	38,69±5,99	0,286
KF ³ (%)	40,23±3,63	37,96±3,48	0,003
EF ⁴ (%)	69,05±4,63	68,64±4,46	0,668
C.A Diastol ⁵ (mm)	5,06±1,10	5,08±1,07	0,939
C.A Sistol ⁵ (mm)	5,83±1,17	5,87±1,20	0,854
İntima Media (mm)	1,48±0,33	1,51±0,27	0,596

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

**Anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

1: interventriküler septum kalınlığı

2: sol ventrikül diyastol sonu genişliği

3: kısalma fraksiyonu

4: ejeksiyon fraksiyonu

5: karotid arter

Kontrol ve çalışma gruplarının **IVSD (mm)** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,729).

Kontrol ve çalışma gruplarının **LVIDD (mm)** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,286).

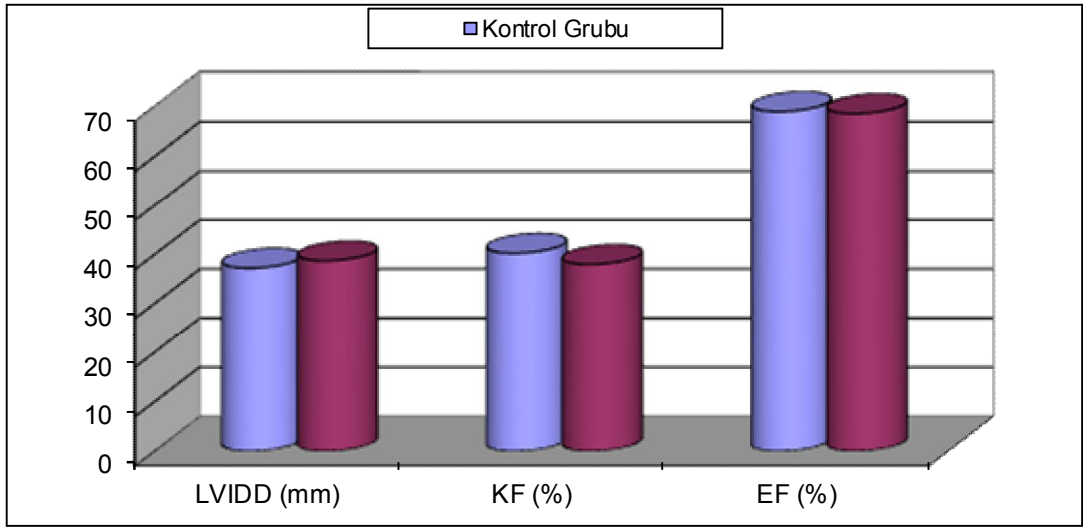
Çalışma grubunun **KF (%)** ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,003).

Kontrol ve çalışma gruplarının **EF (%)** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,668).

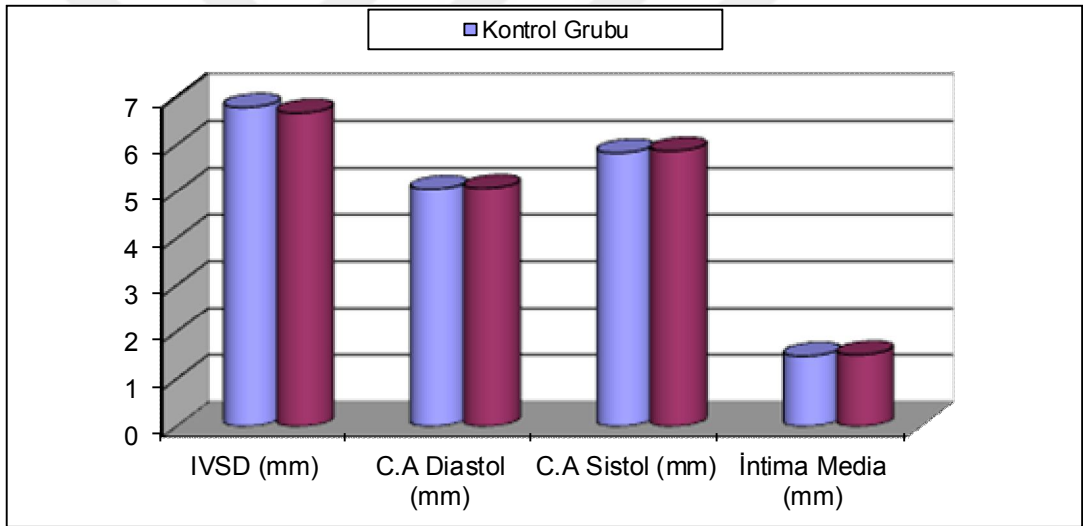
Kontrol ve çalışma gruplarının **Karotid Arter Diastol (mm)** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,939).

Kontrol ve çalışma gruplarının **Karotid Arter Sistol (mm)** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,854).

Kontrol ve çalışma gruplarının **cIMT (mm)** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,596)



Şekil 4.3: Çalışma ve Kontrol grubuna ait ekokardiyografik parametrelerin kıyaslanması.



Şekil 4.4: Çalışma ve Kontrol grubuna ait ekokardiyografik parametrelerin kıyaslanması.

Çalışma ve kontrol grubuna ait ekokardiyografik ölçüm özellikleri Tablo 4.3, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4' te, gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Çalışma ve kontrol grubunda distensibilite, stiffness ve strain parametrelerinin karşılaştırılması.

		Kontrol Grubu n:43	Çalışma Grubu n:50	p†
Arteriyel Distensibilite (CM2.DYN-1)	Ort±SS	0,0046±0,0031	0,0070±0,0049	0,020
	Median (IQR)	0,0040 (0,0020-0,0060)	0,0060 (0,0030-0,0100)	
Arteriyel Strain	Ort±SS	0,1553±0,1088	0,1573±0,0983	0,726
	Median (IQR)	0,130 (0,060-0,2100)	0,140 (0,074-0,2150)	
Arteriyel Stiffness (mmHg)	Ort±SS	17,79±13,8	16,28±12,76	0,743
	Median (IQR)	11,50 (8-25,70)	11,75 (6,86-21-80)	

†Mann Whitney U testi

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

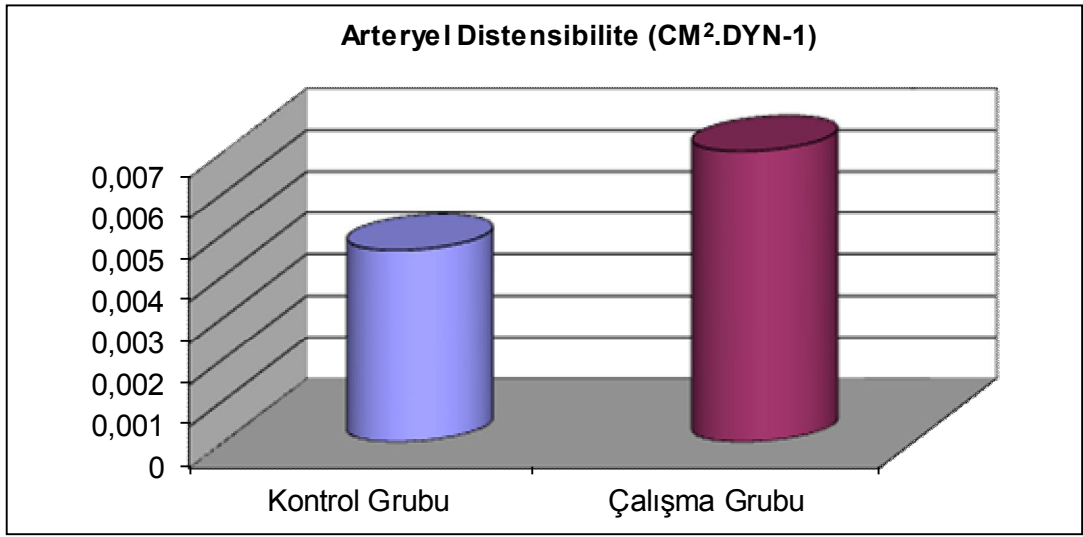
**Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubuna ait distensibilite, stiffness ve strain ölçümleri Tablo 4. 4, Şekil 4.5, Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’de gösterilmiştir.

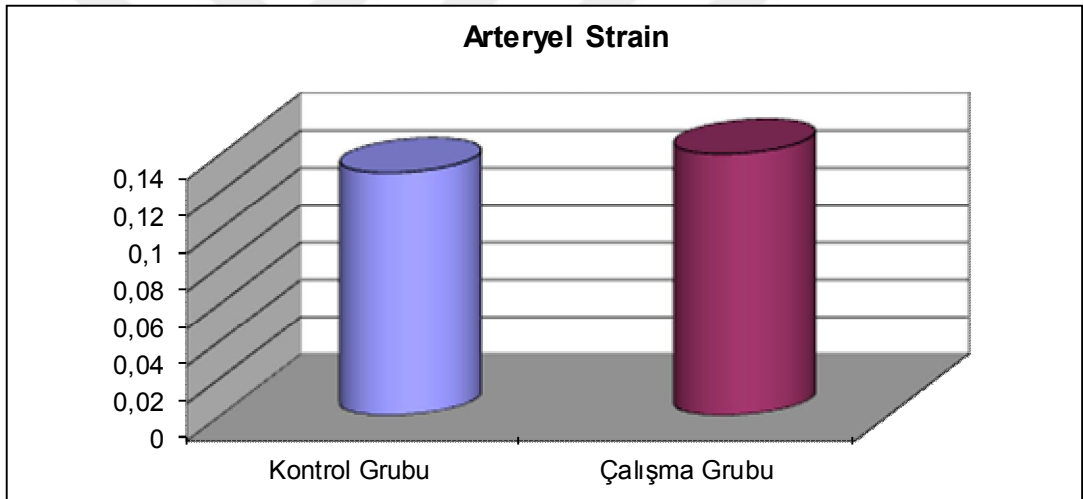
Çalışma grubunun **Arteriyel Distensibilite ((CM².DYN-1))** ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,020$).

Kontrol ve çalışma gruplarının **Arteriyel Strain** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,726$).

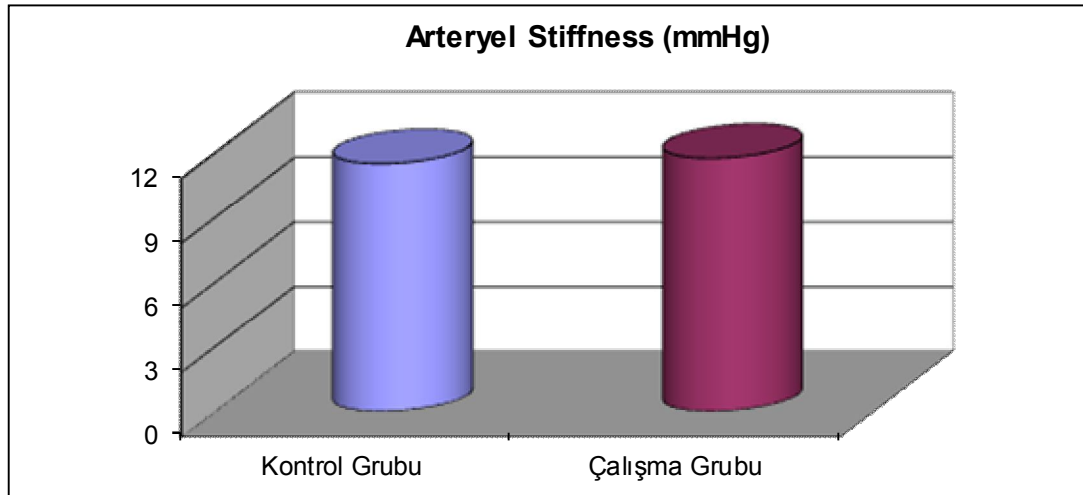
Kontrol grubunun **Arteriyel Stiffness (mmHg)** çalışma grubundan yüksek olarak bulunmuştur ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,743$).



Şekil 4.5: Çalışma ve kontrol grubunda Arteriyel Distensibilite (CM².DYN-1) karşılaştırılması.



Şekil 4.6: Çalışma ve kontrol grubunda Arteriyel Strain karşılaştırılması.



Şekil 4.7: Çalışma ve kontrol grubunda Arteriyel Stiffness (mmHg) karşılaştırılması.

Tek Değişkenli testlerde anlamlı bulunan VKİ, Sistolik Arter Basıncı, Diastolik Arter Basıncı, KF ve Arteriyel Distensibilite değerleri ile Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. Analiz Tablo 4.5' te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Tek Değişkenli testlerde anlamlı bulunan VKİ, Sistolik Arter Basıncı, Diastolik Arter Basıncı, KF ve Arteriyel Distensibilite değerleri ile yapılan Logistik Regresyon analizi.

	B	S.E.	p	OR	OR (%95 GA)	
					Alt Sınır	Üst Sınır
VKİ	-0,11	0,13	0,433	1,11	0,86	1,45
Sistolik Arter Basıncı	-0,12	0,05	0,016	1,13	1,02	1,24
Diastolik Arter Basıncı	-0,23	0,10	0,021	1,26	1,04	1,53
KF	0,26	0,13	0,039	0,77	0,60	0,99
Arteriyel Distensibilite	-0,41	1,60	0,011	4,41	1,22	5,92

Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

**Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir

*** VKİ: vücut kitle indeksi, KF: kısalma fraksiyonu

Logistik regresyon testinde VKİ değişkeni anlamsız bulunmuş ($p=0,433$), Sistolik Arter Basıncı yüksekliği ($p=0,016$), Diastolik Arter Basıncı yüksekliği ($0,021$), KF düşüklüğü ($p=0,039$) ve Arteriyel Distensibilite yüksekliği ($p=0,11$) çalışma grubunda etkili faktörler olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda, 25-OH Vitamin D düzeyleri ile erken aterosklerotik değişiklikler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu ilişkilerden birisi çalışmamızda kullanmış olduğumuz sistolik ve diyastolik kan basınç değişimleridir. Çalışma grubunun sistolik ve diyastolik arter basıncı ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz belirteçlerden, subklinik ateroskleroz parametreleri olan; cIMT, stiffness, distensibilite ve strain kavramları, ateroskleroz plağı oluşmadan önce vasküler, yapısal ve fonksiyonel değişimler konusunda bize bilgi ve fikir vermektedir.

Yapılan hayvan deneylerinde, Vitamin D düzeyi düşük olanlarda, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve ateroskleroz insidansının arttığı gösterilmiştir (129). İnsan çalışmalarında 1,25(OH)₂-D'nin renin sentezini inhibe ettiğini bu durumun da tansiyonu düşürdüğü gösterilmiştir (106). Krause ve arkadaşları, 3 ay boyunca, haftada 3 kez ultraviyole-B ışınlarına maruz kalmanın, Vitamin D düzeylerini %180 arttırdığını, bunun sonucunda da hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında 6 mm-Hg düşüş meydana geldiğini göstermişlerdir (130).

Tip 2 diyabeti olan hastalarla yapılan küçük çaplı, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada tek doz 100.000 IU Vitamin D takviyesi ile sistolik kan basıncında ortalama 14mm-Hg düşüş saptanmış aynı zamanda önkol kan akımından yapılan ölçümlerde endotel fonksiyonlarında önemli ölçüde artış saptanmıştır (131). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında, Vitamin D düzeyleri en yüksek olan

bireylerde en düşük olan bireylere kıyasla yaklaşık 3 mmHg kadar daha düşük sistolik kan basıncı farkı olduğu tespit edilmiştir (132).

Düşük Vitamin D düzeylerinin diyastolik basınçta da artış ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (133-135).

Vitamin D reseptörleri aktive edilen sıçanlarda diyastol sonu basıncının Vitamin D ile tedavi edilmeyenlere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (136). Hacıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada yine Vitamin D eksikliği olan bireylerde diyastolik fonksiyonlarda kısmi bozulma olduğu saptanmıştır (137).

Bizim çalışmamızda da, diğer çalışmalara benzer şekilde çalışma grubundaki hastalara ait sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

cIMT, vasküler morfolojik değişikliklerin fokal bir belirticidir (138). cIMT'teki artış yapısal aterosklerozun bir göstergesidir ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (21). Aynı zamanda kardiyovasküler olayların habercisidir (15). cIMT, epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerozun bir ölçütü olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Bazı epidemiyolojik çalışmalar Vitamin D düzeyi düşük olan bireylerde miyokard enfarktüsü veya tüm kardiyovasküler hadiselerin gelişme riskinin arttığını göstermektedir (5, 117, 118). Bununla birlikte, erişkinlerde yapılan Vitamin D düzeyi ve cIMT ilişkisine yönelik kohort çalışmalarında çelişkiler mevcuttur. Bazı çalışmalar anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermektedir (139).

Bizim çalışmamızda hasta grubunun cIMT ölçümleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde literatürde, Vitamin D takviyesi ile serum Vitamin D düzeylerini arttırarak kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinde bir azalma elde edilemediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (140). Bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 3,251 katılımcının 9. 4 yıl boyunca takip edildiği Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis çalışmasında ise ne kesitsel ne de prospektif analizlerde 25(OH) D düzeyleri ile cIMT arasında bir ilişki gösterilmemiştir (141). Deleskog ve arkadaşlarının bilinen

kardiyovasküler hastalığı olmayan; ancak kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk grubunda yer alan 3,430 bireyi inceledikleri çalışmada da 25(OH)D düzeyleri ile cIMT arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (142).

Arteriyel stiffness, damar rijiditesini göstermektedir; strese bağlı olarak damar duvarında oluşur ve aterom plağının gelişmesinde görülen en erken fonksiyonel değişimdir (143). Stiffness oluşumuna yol açan mekanizma, elastik özelliklerini kaybeden damarlarda göreceli olarak yüksek kollajen birikimidir (144).

Vitamin D düzeylerinin arteriyel stiffness üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte birtakım hipotezler mevcuttur. Bunlardan bir tanesi RAAS üzerinden olanıdır. Vitamin D reseptörleri aracılığıyla yüksek renin ve anjiyotensin-2 salınımı sayesinde vasküler tonus ve arteriyel stiffnessın artırıldığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (34, 35). Bir diğer potansiyel hipotez ise, Vitamin D'nin, vasküler düz kas hücre proliferasyonu, makrofaj aktivasyonu ve vasküler kalsifikasyonları inhibe ettiği yönündedir (15). Çok merkezli bir çalışma grubunda yapılan bir çalışmada 16 hafta boyunca günlük 2,000 ila 4,000 IU replasmanı yapılmış tedavi başlamadan önce ve sonraki arteriyel stiffness ölçümleri kıyaslanmış ve Vitamin D desteği sonucunda arteriyel stiffnessta azalma saptanmıştır (145).

Bizim çalışmamızda, kontrol ve çalışma gruplarının arteriyel stiffness ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ülkemizde 1 yaşına kadar düzenli D vitamini takviyesi yapıldığından ve çalışmaya alınan hastalar düzenli doktor kontrolüne giden hastalar olduğundan D vitamini seviyesi düşüklüğünün yeni başlangıçlı olduğunu ve bu sebeple arteriyel sertliğin henüz etkilenmemiş olduğunu düşünmekteyiz.

Distensibilite, fonksiyonel sublinik ateroskleroz belirteci olan bir diğer kavramdır ve arterin elastik özelliğini ve kompliyansını göstermektedir. Mikola ve arkadaşları distensibilite'nin yaşa bağlı olarak azaldığını, yaptıkları çalışmada göstermiştir (146). Okubo ve arkadaşları da benzer şekilde; aortik distensibilite'nin yaşa bağlı değiştiğini, infantlarda düşük olup, 10-15 yaşlarında pik yaptığını daha sonraki yaşlarda ise yaşa bağlı olarak düşme gösterdiğini saptamıştır (147). Bizim çalışmamızda ise hasta

ve kontrol grubu özdeş yaş ve cinsiyet grubundan seçilmek suretiyle yaşın ölçümlere etkisine izin verilmemiştir. Cheraghi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Vitamin D eksikliği ile distensibilite indeksi arasında önemli ölçüde bir ilişki saptanmadığı, bununla birlikte, D vitamini eksikliği olan çocuklarda düşük distensibilite endekslerine doğru bir eğilim olduğu bildirilmiştir (148). Hacıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Vitamin D eksikliği olan bireylerde eksikliği olmayanlara kıyasla, aortun elastik özelliklerinin bozulduğu tespit edilmiştir. Düşük Vitamin D düzeylerinin aortun elastik özelliklerini azalttığını gösteren, Vitamin D ile aortik distensibilite ve stiffness indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (137).

Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak arteriyel distensibilite çalışma grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu D vitamini eksikliğin KVH ile yakın ilişkisi olduğunu düşündüren çalışmalardan farklı olarak erken dönemde D vitamini düşüklüğünün distensibiliteyi artırıp süreç kronikleştikçe azaltabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu konuda uzun süreli takip gerektiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Strain, arter duvarının mekanik özelliklerinden biri olan elastikiyeti, damar duvarına uygulanan kuvvete karşı şekil ve boyutta değişebilirliğini gösterir ve endotel değişikliklerini, Stiffness ve cIMT' den daha iyi yansıtmaktadır. Bu nedenle subklinik ateroskleroz haritası için daha duyarlı bir belirteçtir (149).

Ayrıca arteriyel strain değerindeki değişikliğin kardiyovasküler risk belirteci olduğu saptanmıştır. Bunu destekler şekilde Kawasaki ve ark. erişkin hastalarda yaptığı çalışmada karotid arter strain değerinin, Framingham risk skoru ve koroner anjiyografi bulguları ile korele olduğunu bulmuştur (150).

Benzer şekilde stiffness artışı ile beraber strain düşüklüğü hipertansiyon, diyabetes mellitus, Takayasu arteriti ve renal hastalıklarda da ortaya konulmuştur (151). Kim ve ark. 121 erişkin hastayı dâhil ettiği bir diğer çalışmada da kardiyovasküler hastalığa sahip grupta cIMT yüksek bulunurken, strain düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada hastalar

kardiyovasküler riskler açısından da değerlendirilmiş düşük strain değerlerine sahip hastalarda artmış risk bulunmuştur (149).

Bizim çalışmamızda kontrol ve çalışma gruplarının arteriyel strain ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak bizim hasta grubumuzun tamamı pediatrik hastadır, bu da kısa süreli Vitamin D eksikliğinin aterosklerotik risk üzerine anlamlı etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Yağ dokuda vitamin D sekestrasyonun bir sonucu olarak obezite ile Vitamin D eksikliği arasında bağlantı mevcuttur (7,152). Kumaratne ve arkadaşlarının Hispanik Amerikan adölesanlarda yaptığı çalışmada yüksek VKİ düzeyleri ile Vitamin D düşüklüğü arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir (153). Lagunova ve arkadaşlarının erişikilerde yaptığı çalışmada VKİ>30 olan bireylerde Vitamin D düzeylerinin normal kilolu ve fazla kilolu olan bireylerden %20 daha düşük olduğunu gösterilmiştir (154).

Bizim çalışmamızda da, çalışma grubunun VKİ ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kısalma Fraksiyonu, sol ventrikül sistolik fonksiyonunu yansıtmaktadır. Yalnız, kısalma fraksiyonunun doğru ölçülebilmesi için bireylerin sol ventrikül geometrisi normal olmalı ve duvar hareket anomalisi olmamalıdır.

Ameri ve arkadaşlarının 90 erişkin hastada yapmış olduğu çalışmada ciddi vitamin D düşüklüğü olan bireylerde KF'nin de önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir. (155)

Bizim çalışmamızda, çalışma grubunun KF ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Uzun süreli eksiklikte KF' deki bu anlamlı düşüklük, kliniğe yansıyacak değişikliklere neden olabilir ancak bunun tespiti için Vitamin D eksikliğinde uzun dönem izlem gereklidir.

5.2 SONUÇ

Her iki çalışma grubunun da kardiyolojik muayeneleri, elektrokardiyografileri ve konvansiyonel ekokardiyografik ölçümleri normal olarak tespit edildi.

D vitamini eksikliğinin aterosklerotik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Bunun yanında Vitamin D eksikliği ve hipertansiyonun yakın ilişkisi iyi bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubu tansiyon değerleri normal sınırlardadır ancak kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu erken dönemde vasküler değişiklikler izlenmese de, Vitamin D eksikliği devam ettiğinde mevcut basınç yüksekliğinin vasküler değişiklikler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında obezitenin de Vitamin D düşüklüğü ile ilişkili olduğu aynı zamanda hem obezitenin kendisinin hem de sebep olduğu vitamin D düşüklüğünün aterosklerozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu sebeple Vitamin D düzeyleri hasta takibinde yeri olması gereken ve düşüklük tespit edildiğinde düzeltilmesi gereken bir değer olarak ele alınabilir.

Kaynaklar

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association *Circulation* 2010;121:e46–e215
2. Sun ZH, Cao Y, Li HF. Multislice computed tomography angiography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol* 2011; 8: 104-13.
3. Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 2000;25:677-782
4. World Health Organization. Preventing chronic disease: a vital investment. WHO Press. Available at: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html
5. Kassi, E., Adamopoulos, C., Basdra, E. K., & Papavassiliou, A. G. Role of Vitamin D in Atherosclerosis. *Circulation*, (2013). 128(23), 2517–2531.
6. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39–48
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81
8. McGill HC, Jr. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 1988;34:B33–B39
9. Raghuvver G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1514S–1519S.
10. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: The Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:749–756

11. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650–1656
12. Le J, Zhang D, Menees S, et al. “Vascular age” is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:8–14.
13. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–494
14. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–467
15. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14–22.
16. Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, et al. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation* 2009;119:2913–2919
17. Gidding SS, Daniels SR. Obesity, vascular changes, and the development of atherosclerosis. *J Pediatr* 2016;168:5–6
18. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Carotid artery wall hypertrophy in children with metabolic syndrome. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 83–88.
19. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 159–166.

20. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, et al. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 860–869.)
21. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290: 2277–2283.
22. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, et al. Carotid intimalmedial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815–2819
23. Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR, Jr., et al. Relations among adiposity and insulin resistance with flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, and arterial stiffness in children. *J Pediatr* 2016;168:205–211
24. Safar ME, Blacher J, Jankowski P: Arterial stiffness pulse pressure and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle. *Atherosclerosis*,2011; 218: 263–71
25. Lacombe F, Dart A, Dewar E et al: Arterial elastic properties in man: A comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J*, 1992; 13: 1040–45.
26. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11: 89 –98.

27. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2009;54:919-950
28. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.*2006; 6: 508–519.
29. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; 58: 513-22.
30. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009; 335: 191-203.
31. Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 164-70.
32. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20: II-11-II-17.
33. Gibbons H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3- 8.
34. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
35. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287-93
36. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology and its relationship to atherogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 211
37. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H. Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 1998; 78: 423

38. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007; 65: S140-6.
39. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp Med* 2001;194:205-18
40. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 3893-7.
41. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8264-8.
42. Bjornheden T, Evaldsson M, Wiklund O. A method for the assessment of hypoxia in the arterial wall, with potential application in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:178-85.
43. Kantor B, Mohlenkamp S. Imaging of myocardial microvasculature using fast computed tomography and three-dimensional microscopic computed tomography. *Cardiol Clin* 2003;21:587-605.
44. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13-8.
45. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110:2032-8
46. Langheinrich AC, Kampschulte M, Buch T, Bohle RM. Vasa vasorum and atherosclerosis - Quid novi? *Thromb Haemost* 2007; 97: 873-9.
47. Chen L, Chester MR, Redwood S, Huang J, Leatham E, Kaski JC. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with 'stabilized' unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 2319-24.

48. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
49. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-4.
50. Segers D, Helderma F, Cheng C, et al. Gelatinolytic activity in atherosclerotic plaques is highly localized and is associated with both macrophages and smooth muscle cells in vivo. *Circulation* 2007;115:609-16
51. Zhao Q, Ishibashi M, Hiasa K, Tan C, Takeshita A, Egashira K. Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling. *Hypertension*. 2004;44:264-270
52. Lijnen PJ, Petrov VV. Role of intracardiac renin-angiotensin-aldosterone system in extracellular matrix remodeling. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*.2003; 25: 541-564.
53. Hu ZW, Kerb R, Shi XY, Wei-Lavery T, Hoffman BB. Angiotensin II increases expression of cyclooxygenase-2: implications for the function of vascular smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 303: 563-573.
54. Touyz RM, Yao G, Quinn MT, Pagano PJ, Schiffrin EL. p47phox associates with the cytoskeleton through cortactin in human vascular smooth muscle cells: role in NAD(P)H oxidase regulation by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 512-518.
55. Hashikabe Y, Suzuki K, Jojima T, Uchida K, Hattori Y. Aldosterone impairs vascular endothelial cell function. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 47: 609-613.
56. Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res*. 2005; 96: 643-650.

57. Wu SY, Yu YR, Cai Y, et al. Endogenous aldosterone is involved in vascular calcification in rat. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012; 237: 31-37.
58. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronaryartery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481–8.
59. Goff, D.C., Jr., Lloyd-Jones., D.M, Bennett, et al. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013.
60. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701.
61. McGill H.C, Jr., McMahan, C.A., Herderick, E.E., et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *The American journal of clinical nutrition*, 72, 1307S-15S.
62. Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, et al. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens* 2003;16:549–555
63. Ford, E.S, National Health and Nutrition Examination Survey C-reactive proteinconcentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from theNational Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*, 108(9), 1053-8.
64. Juhola, J., Magnussen, C.G., Viikari, J.S et al. tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *The Journalof pediatrics*, 159(4), 584-90.
65. Saydah, S., Bullard, K.M., Imperatore, G., Geiss, L., and Gregg, E.W. Cardiometabolic risk factors among US adolescents and young adults and risk ofearly mortality. *Pediatrics*, 131(3), e679-86.

66. Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde vitamin D. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11:345–386.
67. Yurdakök M. *Pediyatrik Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar*. Ankara: Öztürk Matbaası, 1986:1-86.
68. Whistler D: *De morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets*. Leiden, ex. Off. W.C. Boxii, 1645.
69. Glisson F: *A treatise of the rickets being a disease common to children*. Cambridge, Cambridge University, 1660.
70. Trousseau A, Lasègue C: *Du rachitisme et de l'osteomalacie comparés*. *Arch Gen Med* 1849; 19: 257.
71. Pommer G: *Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis*. Leipzig, F.C.W. Vogel, 1885.
72. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both *Am J Clin Nutr* 2004; 45: 801–809.
73. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov. (Erişim Tarihi: Mart 2015).
74. Gülcü D. Tip 1 diabetes mellitus hastalarında D vitamini düzeyleri. 2011, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Uzmanlık tezi, 63 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. S. Erdal Adalı).
75. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 1080S-1086S.
76. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*. 2008; 29: 361-368.
77. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*. 2004. 29:664-673.

78. Morvová M Jr, Lajdová I, Spustová V et al. The effect of vitamin D(3) supplementation on intracellular calcium and plasma membrane calcium ATPase activity in early stages of chronic kidney disease. *Physiol Res.* 2015, 10; 63 Suppl4: p593-599.
79. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP: Vitamin D 2 is much less effective than vitamin D 3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387–5391.
80. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA: Vitamin D 3 is more potent than vitamin D 2 in humans. *J Clin End Metab* 2011; 93: 447–452.
81. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1911-1930.
82. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van EE, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008; 29:726-776.
83. Issa LL, Leong GM, Sutherland RL, Eisman JA. Vitamin D analogue-specific recruitment of vitamin D receptor coactivators. *J Bone Miner Res.* 2002; 17:879-890.
84. Norman A, W: The History of the Discovery of Vitamin D and Its Daughter Steroid Hormone. *Ann Nutr Metab* 2012;61: 199-206. doi: 10.1159/000343104
85. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α , 25 (OH) $_2$ vitamin D(3): genomic and nongenomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 543-559.
86. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010;376:180-188

87. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006:129-37
88. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.
89. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004; 80: Suppl:1689S-1696S.
90. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr 2003;22:142-6.
91. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18-28. [Erratum, Am J Clin Nutr 2006; 84: 1253.
92. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1998; 338: 777- 83.
93. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 1997;7: 439-43.
94. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3215-24.
95. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-72.
96. Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children in vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. Vitamin D. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press, 2005:1065-84.

97. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 353-73.
98. Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J, et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet* 1974;1: 229-33.
99. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
100. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 257-70.
101. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69- 77.
102. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
103. Holick MF. Clinical efficacy of 1, 25- dihydroxyvitamin D3 and its analogues in the treatment of psoriasis. *Retinoids* 1998; 14:12-7.
104. Penna G, Roncari A, Armuchastegui S, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1, 25- dihydroxyvitamin D3. *Blood* 2005; 106:3490-7.
105. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3.
106. Li YC. Vitamin D regulation of the renin- angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.
107. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insülin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.

108. Wolpowitz D, Gilchrist BA: The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:301–317.) (Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69: 842–856.)
109. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1146–1152.
110. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984; 28: 181-5.
111. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust* 2001; 174:150-1.
112. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008; 10: 153-164.]
113. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998, 67: 1108- 1110.
114. Wortsman J, Matsouka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690- 693.
115. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1):33-38.
116. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1159–1165.
117. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117: 503–511.

118. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *ArchInternMed.* 2008; 168: 1174–1180.
119. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, et al. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 963–968.
120. van de Luijngaarden KM, Voute MT, Hoeks SE, et al. ; Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 44: 301–306.
121. Hu MC, Shiizaki K, Kuro O, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75: 503-533.
122. Razzaque MS, Lanske B. Hypervitaminosis D and premature aging: lessons learned from Fgf23 and Klotho mutant mice. *Trends Mol Med.* 2006; 12: 298- 305.
123. Saito Y, Nakamura T, Ohyama Y, Suzuki T, et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome. *BiochemBiophys Res Commun.* 2000; 276: 767-772.
124. Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Gurnani P et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *J Biol Chem.* 2005; 280: 38029-34.
125. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am SocNephrol.* 2011;22: 124-136.
126. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation.* 2012; 125: 2243-2255.

127. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012;82: 1261-1270.
128. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74: 1399- 406.
129. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103: 521– 4.
130. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709 –10.
131. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetes Med* 2008; 25: 320–5.
132. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713–9.
133. S. Pilz, A. Tomaschitz, E. Ritz, and T. R. Pieber, “Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review,” *Nature Reviews. Cardiology*, vol. 6, 10. 621–630, 2009.
134. J. Almirall, M. Vaquerlo, M. L. Bare et al., “Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25, 503–509, 2010.
135. K. G. McCarroll, D. J. Robinson, A. Coughlan, M. Healy, R.A. Kenny, and C. Cunningham, “Vitamin D and orthostatic hypotension,” *Age and Ageing*, vol. 41, 6, 810–813, 2012.

136. N. Bodyak, J. C. Ayus, S. Achinger et al., "Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 43, pp. 16810–16815, 2007.
137. Hacıoğlu Y, Karabag T, Piskinpasa ME, Sametoglu F, Yuksel Y. Impaired cardiac functions and aortic elastic properties in patients with severe vitamin D deficiency. *J Cardiovasc Echography* 2018; 28: 171-6.
138. De Korte CL, Hansen HH, van der Steen AF. Vascular ultrasound for atherosclerosis imaging. *Interface Focus*. 2011 Aug 6; 1(4): 565-75.
139. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 593–597.
140. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1931–1942.
141. Blondon M, Sachs M, Hoofnagle AN, et al. 25-Hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are not associated with carotid intima-media thickness or plaque in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(11): 2639–2645.
142. Deleskog A, Piksasova O, Silveira A, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in subclinical carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(11): 2633-8.
143. Teixeira R, Vieira MJ, Gonçalves A, Cardim N, Gonçalves L. Ultrasonographic vascular mechanics to assess arterial stiffness: a review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar; 17(3): 233-46.
144. Sanderson MJ, Delmotte P, Bai Y, Perez-Zogbhi JF. Regulation of airway smooth muscle cell contractility by Ca²⁺ signaling and sensitivity. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(1) :23e31.

145. Raed A, Bhagatwala J, Zhu H, Pollock NK, Parikh SJ, Huang Y, et al. (2017) Dose responses of vitamin D3 supplementation on arterial stiffness in overweight African Americans with vitamin D deficiency: A placebo controlled randomized trial. PLoS ONE 12(12): e0188424. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0188424](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188424).
146. Mikola H, Pahkala K, Rönnemaa T et al: Distensibility of the aorta and carotid artery and left ventricular mass from childhood to early adulthood. *Hypertension*, 2015; 65: 146–52.
147. Okubo M, Ino T, Tkahashi K, Kishiro M, Akimoto K, Yamashiro Y. Age dependency of stiffness of the abdominal aorta and the mechanical properties of the aorta in Kawasaki disease in children. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 198–203.
148. Cheraghi N et al., Vitamin D deficiency and vasculature *Med Sci Monit*, 2012; 18(12): CR687-692.
149. Kim, S.-A., Park, S.-M., Kim, M.-N., et al. The relationship between mechanical properties of carotid artery and coronary artery disease *European Journal of Echocardiography*, Volume 13, Issue 7, 1 January 1753, Pages 568–573.
150. Kawasaki T, Fukuda S, Shimada S: Direct measurement of wall stiffness for carotid arteries by usg strain imaging *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12) :1389-95.
151. Zhang et al 2014, Park et al 2013, Yang et al 2013, Cho et al 2010, Yang et al 2010.
152. Liu X, Xian Y, Min M, Dai Q, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D status with obesity as well as blood glucose and lipid concentrations in children and adolescents in China. *Clin Chim Acta*. 2016;455:64-67.
153. Kumaratne M, Early G, Cisneros J. Vitamin D Deficiency and Association With Body Mass Index and Lipid Levels in Hispanic American Adolescents. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333794X17744141. (Erişim Tarihi: Aralık 2017)

154. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res.* 2009 Sep; 29(9): 3713-20.
155. Ameri P., Ronco D., Casu M., et al. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: An echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (2010) , 20 (9) , 633-640. (Erişim Tarihi: Nisan 2010)



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 26.10.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	D Vitamini Düzeylerinin Çocuklarda Erken Aterosklerotik Değişiklikler Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd Doç. Dr. Öykü İsal Tosun			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
	Retrospektif	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/0291	Tarih: 26.10.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 26.10.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	D Vitamini Düzeylerinin Çocuklarda Erken Aterosklerotik Değişiklikler Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: