

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN ANJİYOĞRAFİK
OLARAK SAPTANMIŞ KORONER ARTER HASTALIĞI
CİDDİYETİ VE YAYGINLIĞINDAKİ ROLU**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. YAKUP ALSANCAK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ATİYE ÇENGEL**

**ANKARA
ARALIK 2013**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN ANJİYOGRFİK
OLARAK SAPTANMIŞ KORONER ARTER HASTALIĞI
CİDDİYETİ VE YAYGINLIĞINDAKİ ROLU**

**.UZMANLIK TEZİ
Dr. YAKUP ALSANCAK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ATİYE ÇENGEL**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2012-44 proje numarası ile desteklenmiştir

**ANKARA
ARALIK 2013**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşğıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / / 2013

BAŞKAN

Prof. Dr. Atiye ÇENGEL
Gazi Üniversitesi

ÜYE

Prof.Dr. N. Bülent BOYACI
Gazi Üniversitesi

ÜYE

Prof. Dr. M. Rıdvan YALÇIN
Gazi Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisasımı yapmaktan büyük onur ve gurur duyduğum Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki hepsi birbirinden değerli hocalarım; Prof. Dr. N. Bülent Boyacı' ya, Prof. Dr. M. Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Prof. Dr. H. Murat Özdemir'e, Prof. Dr. Mustafa Cemri' ye, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Doç. Dr. Yusuf Tavil' e, Doç. Dr. Gülten Taçoy' a ve Doç. Dr. Asife Şahinarslan' a, Öğr. Gör. Dr. Salih Topal'a teşekkürlerimi sunarım. Saygıdeğer hocalarımla asistanlık eğitimim süresi boyunca verdikleri tüm emeklere minnettarım. Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Övsev Dörtlemez' e, ayrıca birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji Kliniği çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Tez konumun planlanması ve hazırlanmasında büyük emeği olan ve hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım, saygıdeğer Prof. Dr. Atiye Çengel hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Yaşamımın her anında karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen annem, babam, abim ve kardeşime teşekkür ederim.

Hayatımı beraber geçirdiğim ve bundan büyük mutluluk duyduğum, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli eşim Aybüke'ye ve ailesine teşekkür ederim. İsmi burada anmadığım eğitimimin ilk safhasından bugüne kadar yanımda olan tüm yakınlarıma ve arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Yakup ALSANCAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ateroskleroz Patogenezi	5
2.2. D vitamini ve Fizyolojisi	6
2.2.1. D vitamini Sentezi	6
2.2.2. D vitamini Metabolizması	7
2.2.3. D vitamini Metabolizmasının Düzenlenmesi	9
2.2.4. D vitamini Reseptörleri	10
2.2.5. 1,25 Hidroksi Vitamin D'nin Metabolizma Üzerine Etkileri	10
2.2.6. Vitamin D Düzeyleri	11
2.2.7. D vitamini Eksikliği ve Sebepleri	12
2.3. Vitamin D'nin Etkileri	14
2.3.1. D vitamini ve İskelet Sistemi Harici Etkileri	14
2.4. D vitamini ve Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	20
2.4.1. D vitamini ve Miyokard Üzerinde Etkileri	21
2.4.2. Obezite ve D vitamini	22
2.4.3. D vitamini ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri	23
2.4.4. Kardiyovasküler Mortalite ve D Vitamini	25
2.4.5. D vitamini ve Akut Koroner Sendrom İlişkisi	26
2.4.6. D vitamini ve Lipidler Üzerine Etkileri	26
2.4.7. Periferik Arter Hastalığı ve D vitamini	27
2.5. Paratroid Hormon Ve Kardiyovasküler	28
2.5.1. Paratiroid Hormon Fizyolojisi	28

2.5.2. Parathormon ve Kardiyovasküler Sistem	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışma protokolü	36
3.1.1. Hasta alımı	36
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	36
3.1.3 Koroner anjiyografi	37
3.1.4. Gensini Skorlama Sistemi	38
3.2. Rutin laboratuvar inceleme	40
3.2.1. D vitamini ve Parathormon düzeyi ölçümleri	40
3.3 İstatistiksel analiz	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	50
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları	62
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZET	85
9. SUMMARY	88
10. ÖZGEÇMİŞ	91

KISALTMALAR

1,25-OH-D Vit.	: 1,25 - Hidroksi Vitamin D
25-OH-D Vit.	: 25 - Hidroksi Vitamin D
AMİ	: Akut Miyokard İnfarktus
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
KABG	: Koroner Arter By-pass Greftleme
CRP	: C reaktif protein
D vit.	: D Vitamini
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
EKO	: Ekokardiyografi
FGF- 23	: Fibroblast Growth Faktör 23
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PTH	: Parathormon
RAAS	: Renin Anjiyotensin ve Aldosteron Sistemi
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPSS	: Sosyal Bilimler Programı için İstatistik Paketi
SVO	: Serebrovasküler Olay
TACE	: TNF-Alpha Converting Enzim
VDR	: Vitamin D Reseptörü
Vit.	: Vitamin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D vitamini metabolizması	8
Şekil 2. D vitamininin miyokard üzerinde direkt etkileri	22
Şekil 3. Gensini skorlamasında kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri	39
Şekil 4. Gensini Skorlama Sistemi	40
Şekil 5. Gruplar arasında Parathormon ve D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	47
Şekil 6. D vitamini grupları arasında Gensini skorunun karşılaştırılması	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. D vitamini eksikliğinin sebepleri	13
Tablo-2. Çalışma grubunun bazal özellikleri ve karşılaştırılmaları	43
Tablo 3. Çalışma grubunun laboratuvar değeri ve karşılaştırılmaları	45
Tablo 4. Çalışma grubunun ortalama D vitamini, Parathormon düzeyleri ve Gensini skoruyla ilişkileri	46
Tablo 5. Tıkayıcı Koroner Arter Hastalığı ve D vitamini İlişkisi	49
Tablo 6. Akut Koroner Sendrom ve D vitamini İlişkisi	49

1. GİRİŞ

Günümüz toplumunda; sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması, antibiyotik kullanımının artması, toplum sağlığı alanında hızlı gelişmeler yaşanması, dünya genelinde susuzluk ve kıtlığın azalması ile birlikte mortalite ve morbitide belirleyicisi olan bulaşıcı hastalıklar, enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları yerlerini kalp damar hastalıkları, kanser gibi kronik hastalıklara bırakmaktadır. Buna paralel olarak, kardiyovasküler hastalıklar; tedavideki ilerlemelere rağmen Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmiş ülkelerde tüm ölümlerde birinci sırada yer almaktadır ve hayat kalitesini önemli oranda kısıtlamaktadır. Gelişmekte olan ülkelere bu hastalıklara bağlı ölüm oranı %25 olarak belirtilmiştir. Yine Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında beklenen ölümlerde koroner arter hastalığının (KAH) birinci sırayı, inmenin ise dördüncü sırayı alacağı belirtilmektedir. (1,2)

Amerika Birleşik Devletleri verilerine bakıldığında kardiyovasküler hastalıklar kadın ve erkek popülasyonunda ayrı ayrı en önemli mortalite ve morbitide sebebidir. Genel anlamda değerlendirildiğinde kalp hastalığı Amerika'daki ölümlerin üçte birinden sorumludur. Serebrovasküler olaylar ise bu bölgede %6-7 ölüm sebebidir. Toplamda değerlendirildiğinde kardiyovasküler hastalıklar bu bölgede % 40 mortalite sebebidir. Bu ülkenin 15 yıl önceki verilerinde KAH ve inmenin maliyeti 150 milyon doların üzerindedir. (3,4,5)

Türkiye'ye ait veriler değerlendirildiğinde Türk Kardiyoloji Derneği tarafından uzun zamandır yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması en önemli sonuçları sunmaktadır. 1990

yılından itibaren alınan 22 yıllık veriler değerlendirildiğinde Anadolu’da 3,5 milyon civarında KAH olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye genelinde erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının %6,7 olduğu görülmektedir; bu değerin erkek popülasyonunda %6,2 kadınlarda ise %7,3 olduğu belirtilmiştir. (8,10) 2012 yılına ait sonuçlar değerlendirildiğinde; ülke genelinde 420 bin civarında koroner hadise meydana gelmekte olup bunlardan 120 bini takipte olan KAH hastalarında olayın tekrarlaması sonucu gelişmiştir. 180 bin hasta yeni akut koroner sendrom vakasıdır. Geri kalan 120 bin kişi ise kadınlarda daha sık izlenen, yeni kronik kalp hastalığı vakasını içermektedir. Çalışmaya göre erişkin popülasyonda yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesi erkeklerde binde 5.6, kadınlarda binde 3.5 olarak saptanmıştır. (10) Mortalite sonrası kalan hastalarla beraber her yıl binlerce yeni hasta kronik kalp hastalığı havuzuna eklenmektedir. (9) Ülkemizde meydana gelen ölümlerin %7’sinde neden belirlenememiştir. Bunlar dışlandığında KAH’a bağlı ölüm %43’lük oranla ilk sırada yer almaktadır, bunu kanser %24, serebrovasküler olay ise %11 ile takip etmektedir.

Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, sigara ve hiperlipidemi KAH gelişiminde etkinliği kanıtlanmış ve gösterilmiş olan geleneksel risk faktörleridir. Başta bu etkenler olmak üzere birçok çevresel etkenle, bireyin genetik yatkınlığının (erkek cinsiyet, aile hikayesi) buluşması sonucunda KAH’ın esas belirleyicisi olan aterosklerotik plak oluşmaktadır. (6) KAH’ın en sık sebebi aterosklerozdur ve KAH’a neden olan durumların neredeyse tamamında rol sahibidir. Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtlar aterosklerozun, basitçe, damar duvarındaki bir lipid birikimini simgelemekten öte,

inflatuar bir hastalık olduđunu dűşűndűrmektedir. (12,13) Ateroskleroz tek başına batı dűnyasında ve gelişmiş űlkelerde ۆlűmlerin yarısında rol almaktadır. Koronerlerde gelişen arterioskleroz arteriyal tıkanmalara zemin hazırlayarak iskemik kalp hastalıklarının en ağır formu olan ve Birleşik Devletlerde ۆlűmlerin neredeyse dۆrtte birinden sorumlu olan miyokard infarktűsűne sebep olmaktadır. Bu sebepten dolayı tűm dűnyada űzerinde dűşűnűlen, farklı teoriler űretilen ve ۆzűm yollarının arandığı önemli bir toplumsal sađlık problemidir. (7) Bununla birlikte KAH hastalarında yapılan deđerlendirmelerde hastaların bir kısmının yukarıda bahsedilen risk faktۆrlerine sahip olmamasına rađmen ileri derecede aterosklerotik plak oluřumu gۆstermeleri arařtırmacıların her zaman ilgi odağı olmuřtur. Bunun űzerine yapılan deđerlendirmelerde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, homosistein gibi parametrelerin aterokslerotik plak gelişiminde etkili olabileceđi sonucuna ulařılmıştır. (11)

Vitaminler, hayvanlar için çođunlukla dıřardan alınması gereken ve metabolizma için esansiyel olan biyokimyasal bileřenlerdir. Hűcre yapısının temelinde rol alan; immun sistem, hormonal sistem, sinir sistemi gibi birçok alanda gۆrevi olan yapılardır. Normal řartlarda her vitaminin kendine ait etki alanları mevcuttur. D vitamini bu grup içerisinde karmařık etkileriyle dikkat çeken ve kemik-mineral dengesinde önemli roller űstlenmiş, birçok vitaminden farklı olarak hem dıřardan alınabilen hem de insan vűcudunda sentezlenen bir vitamindir. (15) Son iki dekad içerisinde D vitaminine ait verilerde ciddi artıřlar izlenmiştir. Hipertansiyon, DM, enfeksiyon, obezite űzerine etkileri ortaya çıktıkça kemik sistemi dıřında da bir çok hűcre űzerinde farklı etkilerinin

olabileceği düşünölmüştür. Özellikle koroner arter hastalığı üzerinde önemli etkilerinin olduğu ile ilgili yayınlar giderek artmaktadır. Ancak artan sayıdaki çalışmalarla beraber, D vitamininin hem koroner arter hastalığı hem de bilinen risk faktörleri üzerindeki etkileri için birbirleriyle çelişen farklı sonuçlar alınmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olan etkisinin lipid profili üzerinde izlenen etkilerinden kaynaklanabileceğine vurgu yapılmıştır. (112, 180) Benzer şekilde sistolik kan basıncı ve diyabetes mellitus üzerinde D vitaminine ait etkiler değerlendirilmiş ve yine çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Diyabetes mellitus ve kan şekeri üzerinde D vitamininin etkilerini değerlendiren çalışmaların çoğu gözlemseldir, bu çalışmaların bir kısmında D vitamini eksikliğinin diyabet gelişimine yol açtığı bir kısmında ise D vitamininin kan şekeri üzerinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir. (170,171) Bu karmaşa içerisinde yola çıkılarak bakıldığında; D vitamini eksikliğinin KAH için bir risk faktörü olup olmadığı; eğer öyle ise diyabet, hipertansiyon ya da dislipidemi gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak mı koroner arter hastalığına sebep olduğu yoksa risk faktörlerinin gelişimine sebep olarak dolaylı yoldan mı etkin olduğu halen tartışma konusudur.

Biz bu çalışmamızda koroner anjiyografi endikasyonu konularak koroner anjiyografi işlemi yapılan hastalarda, D vitamini düzeyi ile koroner arterlerde ateroskleroz yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi, bununla beraberde KAH ile ilgili major risk faktörlerinin D vitamini ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz Patogenezi

Aterosklerotik kalp-damar hastalıkları erişkinlerde en önemli mortalite ve morbitide sebebidir. Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların etkin olması, bugüne kadar patogenezin tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Çok uzun bir süre aterosklerozun damar yüzeyinde pasif lipid birikimi olduğu kabul edilmiş ve bu birikimlerin giderek artarak damar tıkanıklığına yol açtığı düşünülmüştür. Ancak yapılan değerlendirmelerde arterlerin basit bir boru sisteminden ziyade, ateroskleroz gelişiminde son derece dinamik etkileri olan dokular olduğu gözlenmiştir. Arterlere ait bu dinamik yapı anlaşıldıktan sonra, ateroskleroz gelişiminin basit bir olay olmaktan çıkıp yıllara uzanan patogenezi üzerine yorumlar yapılabilmektedir. (7) Aterosklerotik lezyonlar, intima yapısında ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülür. Kalınlaşan bölgenin içeriğine bakıldığında ana vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu, lipid depoları ve bunlarla beraber kandan gelen inflamatuvar ve immün sistem hücrelerinin bulunduğu görülür. (7,14) Mevcut bilgi birikimlerine göre ateroskleroz; multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak kabul edilmektedir. İmmün mekanizmaların geleneksel risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler.

2.2. D vitamini ve Fizyolojisi

Vitaminler kimyasal olarak bir sınıfa dahil edilemeyen ancak normal metabolizma için gerekli olan organik bileşiklerdir. D vitamini haricinde insan vücudunda sentezlenemedikleri için, diyetle alınması gereken esansiyel moleküllerdir. D vitamini bu aile içerisinde yağda çözünebilen ve insan vücudunda sentezlenebilen önemli bir organik bileşiktir. Kalsiyum hemostazı ve kemik metabolizması üzerine olan doğrudan ya da dolaylı etkileri sebebiyle yaşamın devamı için son derece önemli bir metabolittir. Hücre içi ve hücre dışı kalsiyum düzenlenmesinde en etkili steroid yapıda hormon olarak bilinmektedir.

(15)

2.2.1. D vitamini Sentezi

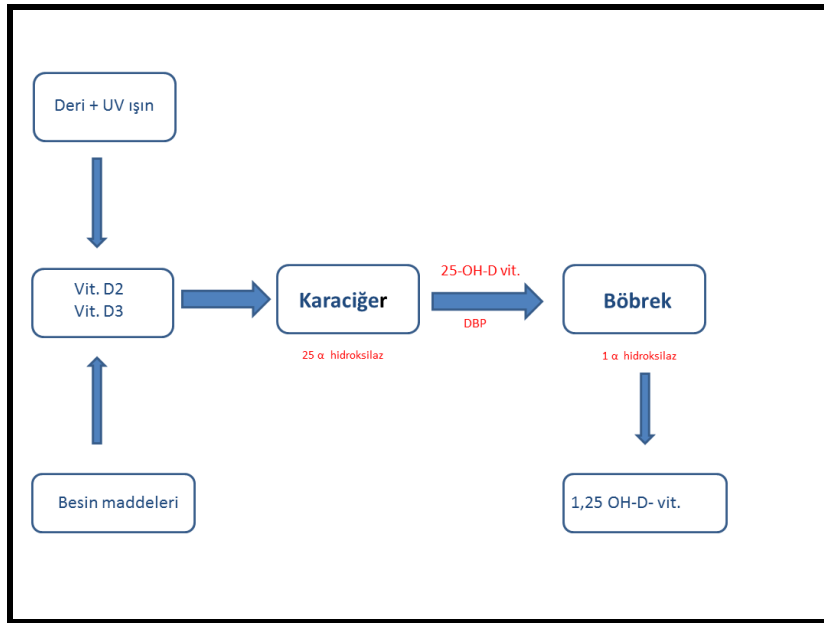
Daha önce belirtildiği gibi D vitamini diyetle alınabilir aynı zamanda vücutta endojen olarak sentezlenip depolanabilir. Hayvansal ve bitkisel gıdalarla iki ayrı formda alınabilmektedir. Bitkilerle alınan formu ergokalsiferol (vitamin D2), hayvansal gıdalarla alınan formu kolekalsiferol (vitamin D3) olarak adlandırılır. En fazla karaciğer, balık ve yumurta tüketimiyle alınabilir. Endojen olarak sentezine bakıldığında; kolesterol sentezi sırasında ara metabolit olan 7-dehidrokolesterolden deri aracılığıyla sentezlenir. Güneş ışığı yani ultraviyole dalgalarıyla derinin dermis ve epidermis tabakalarında 7-dehidrokolesterolden kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır. Güneş ışığı ile sentezlenen miktar günlük ihtiyaç için yeterlidir, buna karşın diyet ile alınacak miktarın hangi düzeyde olması gerektiği; yaş, cinsiyet, cilt rengi, mevsim gibi birçok faktörden

etkilendiği düşünöldüğünde tahmin edilmesi zordur. (16,17,18) Diyetle alınan D2 ve D3 vitamini ince bağırsaklara miçeller ile birlikte gelerek enterositlerce emilir. Ardından şilomikronlarla birleşerek lenfatik sistem aracılığıyla venöz sisteme taşınır. Sentezlenen ya da ekzojen olarak alınan D vitamini yağ hücrelerinde ve karaciğerde depolanarak gerektiğinde kan dolaşımına geri verilmektedir. (15)

2.2.2. D vitamini Metabolizması

Gerek diyetle alınan gerekse sentezlenen D vitamini aktif bir molekül değildir. Etkinliklerini gösterebilmek için çeşitli enzimatik müdahalelere ihtiyaç duyarlar. Deride üretilen ve bağırsaklardan emilen D vitamini dolaşımda taşıyıcı proteinlere bağlanarak ilk durağı olan karaciğere gelir. Burada 25- alfa hidroksilaz enzimi ile yine inaktif form olan 25 - hidroksi D vitaminine (25-OH-D vit.) dönüştürölür. 25-OH-D vitamini; D Vitamini Bağlayıcı Protein'e bağlanarak kan yoluyla böbreğre gelir ve ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, asıl aktif formu olan 1, 25-hidroksi D vitamini (1,25-OH-D vit.) formuna dönüştür. Bu değışim çoğunlukla proksimal tübölde bulunan, mitokondriyal enzim olan 1 alfa hidroksilaz sayesinde sağlanır. (19,20) 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini metabolizmasında anahtar enzim rolündedir ve aktif metabolit için mutlak gereklidir. 1 alfa hidroksilaz enzimi böbrekler dışında meme epitel hücreleri, deri, vasküler hücreler, gastrointestinal doku, osteoblast, osteoklast ve tümoral hücrelerde de bulunur. (21) Renal doku dışında bulunan bu enzim aktivitesinin etkinliğı ve fonksiyonu net olarak anlaşılmamıştır. Hücrelerde bulunan bu enzim sayesinde hücresel düzeyde D vitamini aktivasyonu sağlandığı

ve bunun hücre proliferasyonu, farklılaşması, hormon salınımı ve immün yanıt oluşturma gibi fonksiyonlarının olabileceği düşünülmektedir. (22) 25-OH-D vit. ise vücutta ana depo halidir ve 1,25-OH-D vit.'ne oranla 1000 kat fazla miktarda bulunmaktadır ve metabolik olarak inaktiftir. Sentezlenen 1,25-OH-D vit. aynı zamanda renal tübüllerde 24-hidroksilaz enziminin salınımını artırır. Bu enzim sayesinde inaktif form olan 24, 25-hidroksi vitamin D'ye çevirilerek safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. (23,24) Karaciğerde bulunan sitokrom grubu enzimlerin D vitamini inaktivasyonu için belirli bir kapasitesi vardır. Alkol ve ilaçlar bu enzimlerde inhibisyon ya da induksiyona neden olarak D vitamini metabolizasyonuna etkide bulunabilir.



Şekil-1. D vitamini metabolizması

2.2.3. D vitamini Metabolizmasının Düzenlenmesi

Daha öncede belirtildiği gibi 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamininin aktivasyonunda anahtar role sahiptir. Bu enzimin düzenlenmesinde kalsiyum, parathormon, fosfor ve Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF-23) rol oynamaktadır. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır. Parathormon (PTH) direkt ve indirekt yoldan D vitamini sentezini artırarak etki etmektedir. Bunlardan farklı olarak FGF-23, aktif D vitamini sentezini azaltmaktadır.

Bahsi geçen FGF-23 hakkında şunlar söylenebilir;

- 1- Osteositlerce salgılanır, fosfor ve vitamin D metbolizmasında etkindir (22)
- 2- Enterositlerde ve renal hücrelerde sodyum-fosfat ko-transportunu sağlayarak fosfat atılımını sağlar
- 3- Parathormon sentezini azaltır
- 4- 1 alfa hidroksilazı inhibe ederek aktif D vitamini sentezini baskılar
- 5- 24 alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25-OH-D vit. katabolizmasını sağlar (25,26,27)

FGF-23 yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörü olarak gözükmektedir. Kronik böbrek hastalarının dahil edildiği bir çalışmada (n=149) normalin üzerindeki FGF-23 düzeyinin miyokard infarktüsü (AMİ), artmış koroner ve alt ekstremitte arter girişimi, alt ekstremitte amputasyonu ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (28)

2.2.4. D vitamini Reseptörleri

Bu reseptörler (VDR) hücre içi reseptörlerdir. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının ortak noktası olan kemik hücreleriyle beraber vücutta birçok hücrede (beyin, prostat, akciğer, kolon, immun sistem, pankreas, sinir hücresi, endotel hücresi) ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır. (21) Bu VDR'leri öncelikle kemik metabolizmasıyla, oksidatif hasarla, kronik hastalıklarla ve inflamasyonla ilişkili hücrelerde olmak üzere 38'den fazla hücre tipinde yaygın olarak bulunmaktadır. (61) Örneğin bu reseptörler uyarıldığında renin salgılanmasını inhibe ederler, aynı zamanda insülin salınımı, saç uzaması, miyokard kasılması, spermatogenezisi artırıcı yönde etki etmektedir. (62)

2.2.5. 1,25 Hidroksi Vitamin D'nin Metabolizma Üzerine Etkileri

D vitamininin genel olarak bilinen amacı dar bir aralıkta tutulması gereken kalsiyum düzeyini düzenlemektir. Ancak birçok hücreye yayılmış reseptörleri aracılığı ile farklı etkiler doğurduğu görülmektedir. Daha sonra bu etkilerine değinilecektir. Genel hatlarıyla bakılacak olursa;

- 1- Duodenumda bulunan reseptörleri aracılığıyla Ca emilimini artırmaktadır.
- 2- İleumdan fosfor emilimini artırmaktadır. (15) D vitamini eksikliğinde diyetle alınan fosforun %60, kalsiyumun ise %15 kadarı emilebilmektedir. D vitamini aracılığıyla ise kalsiyum emilimi %80, fosfor emilimi ise %40'a varan oranlarda artmaktadır. (23)

- 3- Böbrekten kalsiyum emilimini artırmaktadır.
- 4- Kemik dokusunun rezorbsiyonunu artırarak kan kalsiyum düzeyinin artışında etkili olmaktadır. Bunu da kemikte bulunan reseptörleri aracılığıyla osteoklast hücre sayısını artırarak yapar. (15)
- 5- Paratiroid bezine direkt etki ederek PTH sentez ve salınımını baskılar. (15)
- 6- Hücre proliferasyonu, farklılaşması, anjiyogenezi ve apoptozisi üzerinde etkili birçok geni etkiler.
- 7- İmmün sistem üzerinde etkilidir.
- 8- Pankreas beta hücrelerini etkileyerek insülin sentezini artırıcı rolü vardır.
- 9- Böbrekte renin sentezini azaltıcı etkileri mevcuttur.

2.2.6. Vitamin D Düzeyleri

Daha öncede bahsedildiği gibi 25-OH-D vit., D vitamininin ana depo halidir ve 1,25-OH-D vit. düzeyinden 1000 kat fazla bulunmaktadır. Bu nedenle bireyde kan vitamin D düzeyini göstermek için yarı aktif form olmasına rağmen yarı ömrü kısa olan 1,25-OH-D vit. düzeyini ölçmek uygun değildir. (15,29)

Vücutta bulunan D vitamini düzeyi için fikir edinilmek isteniyorsa ölçülecek olan parametre 25-OH-D vit. düzeyi olmalıdır. Çünkü bu form hem dolaşımda bulunan major formdur hemde yarı ömrü üç hafta gibi uzun bir süreye sahiptir. Bakılan bu değerler ile endojen üretilen ve ekzojen yolla alınan D vitamini hakkında bilgi sahibi olunabilir. (23,26)

2.2.7. D vitamini Eksikliği ve Sebepleri

Son yirmi yıl içerisinde D vitamini eksikliği tanımı değişmiştir. Ancak bölgesel olarak iskelet sistemi ve iskelet sistemi dışında kalan dokuların fizyolojik etkinliği için 25-OH-D vit. düzeyi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. 25-OH-D vit. düzeyinin 20 ng/ml (50 nmol/l)'den düşük olması yetmezlik olarak değerlendirilmiştir. Ancak bazı klinisyenler 15 ng/ml (37,5 nmol/l) düzeyini eksiklik olarak değerlendirmektedir. Buna rağmen genel kabul edilen değerler şu şekildedir;

- 1- 25-hidroksivitamin D < 10 ng/ml → ciddi eksiklik
- 2- 25-hidroksivitamin D < 20 ng/ml → D vitamini eksikliği
- 3- 25-hidroksivitamin D 20 ng/ml - 30 ng/ml arasında ise → D vitamini yetersizliği
- 4- 25-hidroksivitamin D > 30 ng/ml → D vitamini yeterli düzeyde
- 5- 25-hidroksivitamin D > 150 ng/ml ise → D vitamini intoksikasyonu olarak belirtilmiştir. (15,23,26)

Yeterli güneş ışığı ve süt ürünleri takviyesi D vitamini yetersizliğini önemli oranda azaltmaktadır. Ancak buna rağmen D vitamini eksikliği çocuklar ve yaşlı popülasyon için dünya genelinde halen önemli bir sağlık problemidir. Dünyada 1 milyara yakın kişide D vitamini yetersizliği ya da eksikliği olduğu düşünülmektedir. (30) Yaşlanmakla beraber vücutta D vitamini depoları ve ciltte üretilen endojen D vitamini düzeyi azalmaktadır. (31) Bu değişiklik, özellikle güneş ışığının daha az olduğu kış mevsiminde genç popülasyonda da etkili olmakla beraber yaşlı bireylerde daha belirgin hale gelmektedir. Yetersiz oral

tüketim de bu yaş grubunda yetersizliğe katkıda bulunmaktadır. (32) Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda 1,25-OH-D vit. düzeyi düşüklüğü belirgin olmakla beraber 25-OH-D vit. düzeyi de genellikle düşük olarak izlenmektedir. Bu durum kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir. (33)

Tablo 1. D vitamini eksikliğinin sebepleri

D vitamini Eksikliği Sebepleri	
Deride sentezin azalması	Koyu tenli kişiler Deri Grefti uygulananlar 70 yaş üstündeki kişiler Güneş ışığına yetersiz maruziyet
Biyoyararlanımın azalması	Obezite Malabsorbsiyon (yağ malabsorbsiyonu, kistik fibrozis, çölyak hastalığı, crohn hastalığı)
Katabolizmayı artıran ilaçlar	Antikonvülzan ilaçlar Glukokortikoidler
25 OH D vit. sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25 OH D vit. atılımının artması	Nefrotik sendrom
1,25 OH D vit. sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği
Tümör nedenli osteomalazi	Tümör hücresinden FGF-23 Salgılanması
Granulomatoz hastalıklar	Sarkoidoz, tüberküloz, lenfomalar
Hipertroidi	
Genetik hastalıklar	
Anne sütü ile beslenen infantlar	

2.3. VİTAMİN D'nin Etkileri

2.3.1. D vitamini ve İskelet Sistemi Harici Etkileri

Ateroskleroz ve osteoporoz ileri yaşlarda görülen ve beraberliklerine sık rastlanan iki ayrı patolojidir. Yaş, bu iki hastalık için önemli bir risk faktörü durumundadır. Yapılan yayınların çoğunda vasküler kalsifikasyon ve aterosklerozun düşük kemik yoğunluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (34) D vitamini eksikliğinin, bu iki durumda ortak olduğu yapılan çalışmaların çoğunda gösterilmiştir. (35)

2.3.1.1 D vitamini ve Otoimmün Hastalıklar

D vitamini ilgili daha önce yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği ile multipl skleroz, crohn hastalığı ve Tip I DM arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Diyabetes mellitus üzerinde yapılmış birçok çalışmada D vitamini yetersizliğinin insülin direncini artırdığı, insülin salınımını azalttığı ve eksikliğinin metabolik sendrom ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. (36,37,38)

2.3.1.2 D vitamini ve inflamasyon

D vitamininin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılama, immün sistem hücrelerinin aktivasyonunu düzenleme gibi ciddi immünmodülatör etkileri olduğu bilinmektedir. Düşük düzeylerdeki 25-OH-D vit. düzeyi ile kardiyovasküler, otoimmün, nörolojik, endokrinolojik ve malign hastalıkların

ilişkisi olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (39) D vitamini eksikliğin romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus ve bunlar gibi inflamasyonla giden hastalıklarla ilişkisi görülmüş, hayvan modelli çalışmalarda eksikliğin giderilmesinin terapötik etkileri olduğu gösterilmiştir. (40) D vitaminine ait olan bu kadar geniş etkinin sebebi neredeyse tüm immun sistem hücrelerinde vitamin D reseptörlerinin (VDR) bulunmasıdır. Aktive olmuş CD4 ve CD8 pozitif T lenfositler, B lenfositler, nötrofiller, makrofajlar ve dentritik hücreler gibi antijen sunumu yapabilen hücreler ilk planda sayılabilecek etki alanındaki hücre gruplarıdır. (41) Vitamin D'nin immun sistem hücreleri üzerine olan etkisi özellikle şu iki yolla ifade edilmektedir. Bunlardan birincisi T hücre proliferasyonunun 1,25 OH-D vit. ile inhibe edilmesi, bir diğeri de aktive edilmiş makrofajlarda 1,25 OH-D vit. salınımının artması üzerinedir. (74) Ayrıca makrofaj, monosit ve epitelyal hücreler gibi polimorfonükleer hücreler üzerinde çeşitli reseptörleri (Toll-like reseptör) etkileyerek doğal bağışıklık yanıtını düzenleyebilmektedir. (75) Dobnig H ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları bir çalışmada (n = 3258) azalmış 25-OH-D vit. düzeylerinin C-reaktif protein, interlökin 6, interselüler adezyon molekülleri (ICAM-1 ve VCAM-1) gibi inflamasyon parametreleri ile ilişkisi gösterilmiştir. (42,43) Böbrek hücrelerinde artmış TNF-alfa converting enzimin (ADAM-17, TACE) ve bu enzim aracılığıyla salınımı sağlanan TGF-alfa'nın böbrek üzerinde proteinüri, glomeruler skleroz, mononükleer hücre aktivasyonu ve böbreklerde fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (44,45) Böbrekte aktive olmuş TACE'nin; pre-fibrotik, proinflamatuvar sitokinlerin, TNF alfanın,

intraselüler adezyon moleküllerinin, vasküler adezyon moleküllerinin salınımını artırarak renal ve kardiyovasküler hasarların gelişmesine sebep olabildiği kabul edilmektedir. (46,47) D vitamininin TACE enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik gösterebileceği yönünde kanıtlar izlenmiştir. Aynı zamanda TACE aktivasyonu vitamin D reseptörleriyle kontrol edilen renin anjiyotensin sistemi (RAAS) aktivasyonu sonrası ikincil cevap olarak ortaya çıkmaktadır. Görüldüğü gibi D vitamini birçok farklı yoldan inflamasyon üzerine etkilerini gösterebilmektedir. (48,49)

2.3.1.3 Vitamin D ve Kanser

D vitamininin kanserin önlenmesinde biyolojik olarak önemli etkilerinin olduğu varsayılmaktadır. Daha öncede belirtildiği gibi VDR'leri kanser hücreleri dahil birçok hücrede bulunmaktadır. İnvitro hücre kültürleri veya invivo çalışmalarında 1,25-OH-D vit.'nin hücre farklılaşmasını ve kanser hücre proliferasyonunu engellediği, antiinflamatuvar, proapoptatik ve anti-anjiyojenik etkiler sergilediği gözlenmiştir. D vitamininin kanser hücreleri yüzeyinde bulunan VDR reseptörleri aracılığıyla hücre büyümesinde etkili olan genler üzerine etki ederek kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir. (50,51,52) Birçok gözlemsel çalışmada düşük 25-OH-D vit.'i kanser insidansı ve mortalitesi ilişkilendirilmiştir. (50) Fakat meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda bu konu hakkında faydası olacağına yönelik net bir sonuç elde edilememiştir. Buna karşılık kolon kanseri açısından bakıldığında farelerle yapılmış bir çalışmada D vitamini eksikliği olan grupta daha

hızlı tümör hücre büyümesi izlenmiştir. Yapılan gözlemsel çalışmalarda serum 25-OH-D vit. düzeyi ile kolorektal kanser insidansı arasında ters ilişki izlenmiştir. (53,54) Endometrial, özafagial, gastrik, böbrek, pankreas, over ve non-Hodgkin lenfoma gibi kanserlerin gelişmesinde yüksek D vitamini düzeyinin koruyucu olduğuna yönelik kanıtlar izlenmemiştir. (55,56)

2.3.1.4 Postmenapozal Dönem ve D vitamini

Menapoz sonrası dönemde kadınlarda değişen hormon profilinin kardiyovasküler olaylar üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Louise Lind Schierbeck ve arkadaşları sağlıklı postmenapozal kadınlarda yapmış oldukları çalışmada, bazal 25-OH-D vit. düzeyinin daha sonraki dönemlerde mortalite ve kardiyovasküler olaylar için prediktor olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda yeterli düzeydeki vitamin D düzeyinin; düzenli bir yaşam biçimi, kan basıncı, yaş ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Popülasyonda sigara tüketiminin D vitamini düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir. Bu varsayımın yola çıkılarak sigara içen insanlarda D vitamini düzeyinin kardiyovasküler olayları ön görmede bir belirteç olabileceği yine aynı çalışmada vurgulanmıştır. (57)

2.3.1.5 Vitamin D ve İnsülin Rezistansı

D vitamininin asıl rolünün kemik ve mineral hemostazı üzerinde olduğu bilinmekle beraber beyin, prostat, kolon, pankreas ve immun modölatör hücreler üzerinde bulunan VDR ile etkin rol oynadığı bilinmektedir. (58) Hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptozisi ve angiogenezi ile ilgili 200'den fazla

genin direkt ya da indirekt olarak vitamin D etkisi altında olduğu bilinmektedir. (59) Beta hücre disfonksiyonu, insülin duyarlılığındaki defektler ve sistemik inflamasyon, Tip II DM gelişiminde etkin faktörlerdir. Nutrisyonel faktörlerin de insülin rezistansı üzerine etkilerinin anlaşılması ile diyabet gelişimde katkılarının olabileceği düşünülmüştür. (60) Obezite, egzersiz, sigara tüketimi gibi yaşam tarzı değişikliklerinin diyabet gelişimindeki rolü bilinmektedir. Yeni dönem içerisinde D vitamini eksikliğinin de DM gelişmesinde etkili olabileceği öngörülmüştür. (60) Yapılan araştırmalar sonucunda, D vit.'nin invitro ve invivo olarak pankreatik beta hücreleri üzerinde ve insülin duyarlılığı üzerinde etkileri olduğu görülmüştür. Beta hücrelerindeki etkinliği, VDR'ine bağlanarak etki eden 1,25 OH-D vit. üzerinden ya da dolaşımda bulunan ana form olan 25 OH-D vit.'nin direkt etkisiyle oluşabilmektedir. (60) Vitamin D eksikliği; birçok kanser türü, otoimmün hastalık, tip I-II DM gibi metabolik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. (60) Çocukların ve erişkinlerin %50 kadarında D vitamini düzeyi 25 nmol/L (10 ng/mL) ile 50 nmol/Lt arasındadır ve bu insanlar D vitamini eksikliği ile karşı karşıyadır. (63,64) D vitamini düzeyi ile kardiyometabolik bozuklukların ilişkili olduğuna dair birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda yüksek 25-OH-D vitamini düzeyinin diyabet riskinde %55, kardiyovasküler hastalıklarda %33, metabolik sendrom gelişiminde %51 oranında azalmayla ilişkili olduğu gözlenmiştir. (65)

Yukarıda bahsedildiği gibi D vitamini beta hücre fonksiyonları, insülin duyarlılığı ya da her ikisini de etkileyerek glikoz intoleransı ve diyabet gelişiminde önemli rol oynamaktadır. (66) Bir çalışmada diyabetik hastalarda D

vitamini düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu, hatta tip I DM olanlarda yeni başlangıç hastalara göre daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir. (67,68) İmmun sistemin beta hücre destrüksiyonunda major rol oynadığı bilinmektedir. 1,25 OH-D vitamini beta hücrelerini direkt otoimmün saldırılardan koruduğu gibi antijen sunumu yapan makrofajlar, dentritik hücreler, B ve T lenfositlerin birçok alt tipi tarafından salgılanarak lokal immün yanıtı düzenleyerek etki edebilmektedir. (69) Hayvan modelli çalışmalarla, romatoid artrit, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozis, tip I DM'i içeren otoimmün hastalıklarla ilgili yapılan prospektif çalışmalarda vitamin D'nin önemli oranda modifiye edilip düzeltilebilen çevresel faktörlerden olduğu kabul edilmiştir. (70,71) Vitamin D üretiminde, taşınmasında ve etkinliğinde rol oynayan D vitamini bağlayıcı protein, VDR'i ve 1 alfa hidroksilazı kodlayan gen polimorfizminde etkilerin insülin salınımı ya da duyarlılığı üzerinde değişikliklere neden olabileceği belirtilmiştir. (60) VDR'leri beta hücrelerinde bulunur ve normal insülin salınımı için esansiyel önem teşkil ederler, bu reseptörlerde izlenen polimorfizmin tip I diyabet ile ilişkisi çalışmalarla desteklenmektedir. (72,73) Bu immunolojik yanıtlarla beraber diyetle alınan kalsiyumun, dolaşımda bulunan PTH düzeyinin ve bunlarla birliktelik gösteren obezitenin, D vitamininin DM üzerine olan etkilerini açıklayan diğer faktörler oldukları belirtilmiştir. (60) İnsülin sekresyonu kalsiyum bağımlı bir süreçtir, D vitamini direkt olarak sekresyonu etkilediği gibi kalsiyum üzerinden de bu olayda rol oynamaktadır. Kalsiyum düzeyinin düzeltilmediği bir hayvan modelli bir çalışmada, vitamin D düşüklüğünde glikoza sekonder insülin salınımının daha düşük olduğu

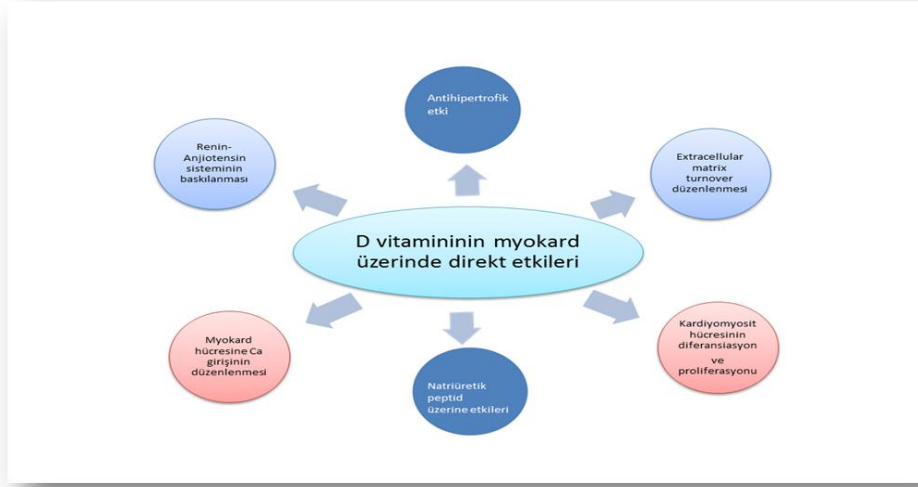
gözlenmiştir. (76) D vitamini ile yakın ilişkisi bulunan parathormonun karaciğer, kas ve yağ dokusunda glikoz alımını düşürerek insülin direncine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. PTH'nun pankreas üzerinde insülin salınımını direkt olarak azalttığı bazı çalışmalarda belirtilmiştir. PTH tedavisi verilen bir çalışmada osteoblast benzeri hücrelerde insülin aracılı glikoz transportunu azaltmıştır. (77) Sonuç olarak insülin direnci olan hastalarla yapılan çalışmalarda D vitamini takviyesinin glikoz hemostazını düzenlediği ve insülin rezistansını azalttığı savunulmuştur. (69) İnsülin direncini düşürebilmek için optimal D vitamini düzeyinin 80-119 nmol/l düzeyinde olması gerektiğini öngördüren çalışmalar yayınlanmıştır. (78)

2.4. D vitamini ve Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Bu bölüme kadar tartışıldığı gibi D vitaminin neredeyse insan vücudunda bulunan tüm hücrelere etkisi olduğu gözlenmiştir. Daha çok kemik metabolizması üzerine etkilerinden bahsedilse de son dönemlerde kardiyovasküler sistem üzerine etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunluğunda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı mortalite ile önemli ilişkileri olduğu gösterilmiştir. D vitaminine ait olan bu etki tabii olarak reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Geniş bir doku özelliğindeki endotel yapıda, tüm vasküler yapıda, miyokard hücrelerinde direkt ya da renal yol aracılığıyla indirekt etkileri bulunmaktadır. Bu bölümde kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki etkisi, etki mekanizması ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkileri kısa olarak ele alınacaktır.

2.4.1. D vitamini ve Miyokard Üzerinde Etkileri

D vitamini miyokard hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel yapısını sağlamak için gerekli olan büyüme ve proliferasyon üzerine etkilidir. Protoonkogenleri baskılamak suretiyle antiproliferatif etki gösterir. C-myc, D vitamini ile tedavi sonrasında kardiyomyositler üzerinde yoğunluğu azalan protoonkogenlerdendir. (79,80,81) Miyokardial hipertrofi kalp yetmezliği durumunda sık görülen bir problemdir ve özellikle KBY hastalarında mortalite üzerinde güçlü bir göstergedir. (82) 1,25-OH-D vit.'nin miyokardial hipertrofi üzerine etki eden genlerin etkinliğini azaltarak antihipertrofik etki ettiği gösterilmiştir. (83,84) Kronik böbrek hastalarında yapılan küçük çaplı çalışmalarda, D vitamini ekstreleriyle yapılan tedavide miyokard hipertrofisinin gerilediği ve kardiyoprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir. (85) Bodyak ve arkadaşları aktive D vitamini ile yaptıkları çalışmalarında verilen D vit.'nin kalp duvar kalınlığında azalmaya yol açtığını, diyastolik fonksiyonları düzelttiğini göstermişlerdir. (86) Aynı zamanda natriüretik peptid salınımı üzerine etki ederek, miyokardial ekstraselüler matriks dönüşümünü sağlayarak, myositler üzerinde kalsiyum giriş-çıkışını kontrol ederek direkt olarak kalp fonksiyonları üzerinde etkin olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte kalp kontraktilitesinde önemli bir protein olan myozin sentezi üzerinde de etkileri olduğu ifade edilmiştir. (87-90)



Şekil-2. D vitamininin miyokard üzerinde direkt etkileri

2.4.2. Obezite ve D vitamini

Obezite dünya genelinde önemli bir sağlık problemidir. Obezite ile beraber diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser türleri ve mortalite arasındaki ilişki bilinmektedir. D vitamini eksikliği de yine obezite gibi önemli bir sağlık problemidir. Yapılan çalışmalarda obezite ile beraber 25-OH-D vit. düşüklüğü arasındaki ilişki görülmüştür. (91) Irk, vitamin D alımı, güneş ışığı maruziyeti, vücut yağ dokusu dağılımı, yaş ve fiziksel aktivite vücutta 25-OH-D vitamini konsantrasyonunu etkileyen faktörlerdir. Obez hastalarda izlenen D vitamini düşüklüğü sebepleri arasında;

- a) Yağ dokusu dağılımına bağlı olarak vitamin biyoaktivitesinin yetersiz olması
- b) Sentezlenen veya oral alınan vitaminin geniş vücut yüzeyine göre dağılımının azalması
- c) Obezitede immobilizasyona sekonder güneş ışığına maruziyetin yetersizliği
- d) Oral alınan vitamin D yetersizliği sayılabilir. (92,93)

Aynı zamanda metabolik sendromu oluşturan komponentlerden hipertansiyon, diyabetes mellitus, insülin direnci, dislipidemi ile D vit. eksikliği arasında bağlantı gözlenmiştir. (94) Alba Guasch ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir makalede (n = 316) vücut kitle indeksi ile plazma D vit. düzeyi ve PTH arasında güçlü bir ilişki izlenmiştir. Düşük 25-OH-D vit. düzeyi ile yüksek parathormon konsantrasyonları metabolik sendrom için artmış risk taşımaktadır. (95)

2.4.3. D vitamini ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Hipertansiyon modern dünya da halen önemli bir mortalite ve morbitide sebebidir. Yapılmış olan çoğu gözlemsel çalışmada D vitamini düzeyi ile kan basıncı arasında ilişkiler izlenmiştir. Bu çalışmaların büyük kısmında D vitamini düzeyi ile kan basıncı arasında korelasyon izlenmiştir. D vit.'nin kan basıncı üzerine olan etkileri için farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Çalışmaların çoğunda çeşitli biyolojik mekanizmalar üzerine etki eden gen transkripsiyonu üstündeki etkiler tanımlanmıştır, geri kalan çalışmalarda ise hücre içi hızlı

kalsiyum değişim mekanizmaları üzerinde durulmuştur. (96,97) Hipertansif farelerde yapılan bir çalışmada vit. D ile tedavinin vasküler tonus ile siklooksijenaz ve serbest oksijen radikallerinin sentezini azalttığı gösterilmiştir. Bunların sayesinde endotelial hücrelerde, vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum girişine etki ederek hipertansif olan hayvanların tansiyon değerlerinin normal seviyelere indirgendiği gözlenmiştir. (98,99,100) Bilindiği gibi renin-anjiyotensin ve aldosteron sistemi (RAAS), hipertansiyon gelişiminde önemli bir role sahiptir ve günümüzde hipertansiyonun medikal tedavisinde önemli bir basamağı teşkil etmektedir. Hayvanlarda ve yapılan invitro çalışmalarda plazma renin düzeyi ile vit. D arasında negatif kolerasyon izlenmiştir. (101) John P. Forman ve arkadaşları tarafından insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 184 normotansif hasta değerlendirilmiş ve katılımcıların düşük 25-OH-D vitaminine sahip olanlarında daha yüksek oranda plazma anjiyotensin II düzeyi tespit edilmiştir. (102) D vit.'nin direkt olarak PTH salınımını inhibe ederek kan basıncı üzerine etkisi olabileceği de kabul edilmiştir. (96) Bir çalışmada ultraviyole B ışınına 3 ay boyunca haftada 3 kere maruz kalan hipertansiyon hastalarında 25-OH-D vit. düzeylerinin yaklaşık olarak % 180 oranında artmış olduğu, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik (DKB) düzeylerinde ise 6 mm Hg düşüş olduğu gösterilmiştir. (102)

2.4.4. Kardiyovasküler Mortalite ve D Vitamini

Kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. D vitamini ile ilgili yapılan değerlendirilmelerde de mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu araştırmalardan bazılarında ciddi etkiler izlense de bazılarında sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Normal C. Grandi ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu bir metaanalizde düşük vit. D düzeyinin kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. (103) 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada (n=6219) kardiyovasküler mortalite ile D vit. eksikliği arasında ilişki değerlendirilmiş ve kardiyovasküler mortalite üzerinde negatif yönde bir ilişki olduğu belirtilmiştir. (181) Pilz S. ve arkadaşlarının yapmış oldukları prospektif bir çalışmada (n=602) düşük D vit. düzeylerinin kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. (182)

Kardiyovasküler mortalite üzerinde D vit. eksikliğin etkili olduğunu ifade eden çalışmalar kadar etkin olmadığını belirten çalışmalar da literatürde mevcuttur. Mahdavi ve arkadaşlarının akut koroner sendrom geçiren hastalarda yapmış oldukları çalışmada; olaydan sonraki bir aylık dönem içerisinde, düşük D vitamini düzeyinin mortalite üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. (104) Yine benzer şekilde 2010 yılında yayınlanan bir makalede bazal 25-OH-D vit. düzeylerinin stabil KAH'ında ikincil bir kardiyovasküler olay ya da mortalite üzerinde öngörücü bir değeri olmadığı belirtilmiştir. (105)

Ayrıca PTH'nın kanda yüksek değerlerde olması kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. D vitamini eksikliği ve paratiroid hormon yüksekliği ayrı

ayrı belirtildiği gibi hücresele düzeyden başlayarak, vasküler yapı ve myosit üzerine etki ederek mortalitenin artışına zemin hazırlamaktadır. Yapılan bir çalışmada düşük vit. D düzeyi ile artmış parathormon düzeyinin ani kardiyak ölüm sıklığında 2.5 kat artışa yol açtığı gözlenmiştir. D vitamini eksikliğinin ani kalp ölümü için risk faktörü olan miyokardiyal hipertrofi ve miyokardiyal fibrozise neden olması buradaki patolojiyi açıklayabilmektedir. (106,107)

2.4.5. D vitamini ve Akut Koroner Sendrom İlişkisi

Birçok kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisinden dolayı D vitamini eksikliğinin akut koroner sendrom üzerinde etkin rol oynadığı düşünülmüş ve bu nedenle çeşitli araştırmalar yayınlanmıştır. Giovannucci E ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu geniş katımlı çalışmalarında (n: 18,225) D vit. eksikliğinde akut koroner sendrom oranının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ilişki özellikle ölümcül seyreden olaylarda daha belirgin olarak izlenmiştir. (108) Postmenapozal dönem kadınlarda yapılan geniş katımlı bir çalışmada günlük D vitamini ve kalsiyum takviyesinin AMİ oranlarında azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir. (109)

2.4.6. D vitamini ve Lipidler Üzerine Etkileri

Epidemiyolojik çalışmalar dolaşımında bulunan D vit. düzeyi ile aterojenik lipid profili dahil olmak üzere kardiyovasküler risk belirteçleri arasında ters orantı olduğu göstermiştir. (110) Manish P. Ponda ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş katımlı çalışmalarında D vitamini ile total kolesterol ve yüksek dansiteli

lipoprotein (HDL) kolesterol üzerine olumlu kolerasyon saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda daha önce yapılan araştırmalarla beraber D vitamininin lipid profilini iyileştirici etkisi olduğu belirtilmiştir. (111,112) Bu çalışmada aynı zamanda yoğun D vitamini takviyesinin lipid profili üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Beklenen tahminin aksine lipid profili üzerine D vitamininin belirgin düzeltici etkisi izlenmemiştir. Bu nedenle D vitamini düzeyinin düzenleyici olmadığı ancak sağlıklı görünüm için bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. Bunu açıklarken obezite üzerinden yola çıkılarak; obez insanların kilo kaybı ile lipid profilinin düzeldiği ve bu hastalarda D vitamini düzeyinin arttığı belirtilmiştir. (111) Ek olarak atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin ve lovastatin alımından birkaç hafta sonra lipid profilinin düzeldiği ve D vitamini düzeyinin yükseldiği görülmüştür. (113) Sonuç olarak; bazı çalışmalarda D vit.'nin lipid profili üzerine etkisi olmadığı belirtilse de birçok çalışmada yüksek D vit. düzeyinin daha iyi bir lipid profili sağladığı gösterilmiştir. (112)

2.4.7. Periferik Arter Hastalığı ve D vitamini

Periferik arter hastalığı (PAH) Amerikan toplumunda 5 milyona yakın kişiyi etkileyen, kardiyovasküler mortalite ve morbitidesi yüksek bir hastalık grubudur. (114) Hipertansiyon, DM, dislipidemi gibi ateroskleroz için etkili olduğu bilinen risk faktörleri periferik arter hastalığına da yol açmaktadır. Ateroskleroz üzerinde etkileri göz önüne alınarak periferik arter hastalıkları ile ilişkilerini değerlendirilen çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Bunlardan biri olan; karotis arter media kalınlığının D vitamini ile ilişkisinin değerlendirildiği, Jared

P. Reis ve arkadaşlarının öncü olduğu çalışmada internal karotis arter duvar kalınlığı ile D vitamini arasında güçlü bir ilişki izlenmiştir. Ancak aynı çalışmada ana karotis arter durumu ile yakın ilişki kurulamamıştır. Parathormon düzeyiyle PAH arasında her ne kadar ilişki olduğuna dair yayınlar olsa da bu çalışmada belirgin bir ilişki izlenememiştir. (115) Chua ve arkadaşlarının 30'a yakın makaleyi değerlendirdikleri çalışmalarında D vitamini düzeyiyle PAH arasında ters orantılı bir ilişki izlemişlerdir. Aynı çalışmada D vitamini eksikliğinde görülen PAH'ında artmış amputasyon oranlarına dikkat çekilmiştir. Yüksek oranlardaki kalsiyum, fosfat ve PTH düzeyinin periferik arter hastalığıyla ilişkisi saptanamamıştır. (116,117) Akut serebrovasküler olay geçiren hemiplejik hastalarda sağlıklı insanlara göre 25-OH-D vit. düzeyinin daha düşük konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir. (118) Stefan Pilz ve arkadaşlarının koroner anjiyografi işlemi yapılacak 3000 vakanın üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında düşük düzeyde 25-OH-D vit. ve 1,25-OH-D vit. düzeylerinin ölümcül inme ile önemli bir ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. (119)

2.5. PARATROİD HORMON VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

2.5.1 Paratiroid Hormon Fizyolojisi

Parathormon (PTH) peptid yapılı bir hormondur ve tiroid bezinin hemen komşuluğunda bulunan paratiroid bezleri tarafından salgılanır. Düşük kalsiyum ve fosfor düzeyleri parathormon salınımını uyarır. Salınmış olan PTH hücre içi

yolaklar aracılığıyla etkisini göstererek böbreklerden kalsiyum geri emilimini artırır, kemiklerden kalsiyum serbestleşmesini sağlar ve böbreklerde D vitaminin aktif formu olan 1,25 OH-D vitamini sentezini arttırır. Hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerini etkileyerek c-AMP üzerinden etkisini gösterir. Parathormon reseptörleri, sadece kemik ve böbrek gibi hedef organlarda değil kardiyovasküler sistemi de içine alan birçok sistemde bulunmaktadır ve etkisini bu reseptörler aracılığıyla gösterir. (120,121)

2.5.2. Parathormon ve Kardiyovasküler Sistem

Parathormonun KVS üzerinde özellikle kalp dokusunda bulunan reseptörleri aracılığıyla çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir. Miyokard hücresinde, ileti sisteminde, koroner vasküler endotelinde, sinirsel iletimde, kalp kapakları üzerinde kısacası kalp ile ilgili her alanda etkinliği olduğu önceki çalışmalarda ifade edilmiştir. Direkt olarak sinüs nodu ve ileti sistemi üzerinde etkisiyle kalp hızında artışa yol açtığı ve aritmilere sebep olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca koroner yatakda vazodilatör etki ile inotropik etki yaptığı daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. (122,123) Parathormona ait bir fragmanın nitrik oksit üretimini aktive ederek vazodilatör etkisini oluşturduğu anlaşılmıştır. (124) Buna yönelik yapılan çalışmalarda PTH'nın kısa vadeli infüzyonlarının vazodilatasyona yol açtığı yüksek dozlarda ise vazokonstriksiyonla hipertansiyona sebep olduğu bulunmuştur. (125,126) Artmış PTH seviyelerinin kalp üzerinde zararlı olabilecek etkileri uzun zamandır tartışılmaktadır. Özellikle KBY olan hastalarda artmış olan bu PTH düzeyine yönelik birçok çalışma yapılmış ve önemli sonuçlar

elde edilmiştir. KBY olan hastalarda kardiyovasküler hastalıkların önemli bir mortalite sebebi olduğu ve parathormonun bu duruma katkıda bulunabileceği birçok çalışmayla desteklenmiştir. Parathormon ve parathormon ilişkili peptid (PTHrp) reseptörlerinin miyokard dokusunda bulunduğu ve bu reseptörler aracılığı ile etkilerinin çıktığı ifade edilmiştir.

Kronik böbrek hastalarında azalmış 25-OH-D vit. sentezi ve artmış fosfat tutulumuna karşı kalsiyum ve fosfor dengesini fizyolojik aralıkta tutmak için parathormon sentezinde kompensatuar olarak artış izlenmektedir. (127) Primer hiperparatiroidizm ve renal yetmezliğe bağlı sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda artmış arteriyel sertlik, arteryel reaktivite değişkenlikleri, ventriküler hipertrofi, aort ve mitral kapakta kalsifikasyon prevalansında artış izlenmiştir. Ayrıca PTH yüksekliğinin sol atriyum büyüklüğü ve atriyal fibrilasyonla ilişkisini gösteren bir çalışma (n=380) literatürde mevcuttur. (128-132) Hemodializ hastalarında, yüksek düzeyde bulunan PTH düzeyi ile artmış miyokardial ve vasküler kalsiyum depozitleri ile ilişkili bulunmuştur. Bunun temel aldığı genel mekanizma ise, yüksek parathormon düzeyinin kemik turnoverında (birbirini takip eden kemik formasyon, kemik rezorbsiyon ve mineralizasyon dönemi) azalma ve kemiğin bu mekanizma ile kalsiyum-fosfat depolama görevini yapamaması olarak gösterilmiştir. (133,134) KBY olan hastalarda hipertansiyon oranı %70-90 arasında değişmekle beraber sağlıklı bireylere göre bu değerler daha yüksek seyretmektedir. Bu hasta grubu için ideal tansiyon değerleri halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Su ve sodyum retansiyonu, RAAS ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, yüksek serum endotelin düzeyi ile düşük

vazodilatör oranları hemodializ hastalarında hipertansiyon nedenleri olarak sayılabilir. Üremik hastalarda oluşan bu hipertansif durum kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Sekonder hiperparatiroidizmde ise durum biraz daha farklıdır. Hücre içinde kalsiyum artışıyla beraber periferik arterlerde ve arteriollerde bulunan düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon oluşur. Bu durum bu hasta grubunda gelişen kan basıncı yüksekliğinin temelini oluşturmaktadır. (135-138) Yapılan çalışmalarda serum paratiroid hormon düzeyi ile hipertansiyon ciddiyeti arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Hatta paratiroidektomi yapılan hastalarda tansiyon değerlerinde kayda değer düzelmeler gözlenmiştir. (139,140) Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbitede bilinen risk faktörleri olan DM, insülin rezistansı, hipertansiyon ve hiperlipideminin primer hiperparatiroidi ile birlikteliği sık görülmektedir. (143)

Bu etkilerinden yola çıkılarak vitamin D ile beraber PTH'un aterosklerotik plak oluşumu ve ilerlemesinde etkin olabileceği yönünde yayınlar vardır. PTH ve KAH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Karotis intima media kalınlığında artış gibi aterosklerozun erken göstergeleri üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. (141) Ancak 2009 yılında Jared P.Reis ve arkadaşlarının 654 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında karotis intima media kalınlığı ile PTH ilişkisi gösterilememiştir. (142) Baykan M. ve arkadaşları (144) daha önce tespit edilen PTH'un vasküler tonus, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomiyositlerin fonksiyonlarında bozulmaya yol açmasını hipotez olarak primer hiperparatiroidisi olan 27 hastada akıma bağlı dilatasyon (FMD) bakarak endotel disfonksiyonuna olan etkisini değerlendirmişlerdir ve bu hastalarda

endotel disfonksiyonu geliştiğini göstermişlerdir.(145) Çalışmalarında Kosch ve arkadaşları tarafından aynı grup hastalarda yapılan çalışmayla paralel sonuçlar tespit etmişlerdir. Buna ek olarak Kosch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başarılı paratiroidektomi sonrası endotelyal disfonksiyonda düzelme olduğu da gösterilmiştir. (146) Yapılan birçok çalışmada kalsiyum ve fosfor homeostazının böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde KAH gelişiminde önemli rolü olduğu görülmüştür. Örneğin böbrek patolojisi olmayan 958 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada PTH düzeyi yüksek olan hastalarda %38 oranında daha fazla ani ölüme bağlı kardiyovasküler mortalite izlenmiştir. (151) Primer hiperparatiroidisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda AMİ, kalp yetmezliği ve inmeye bağlı kardiyovasküler mortalitede ve morbitidede artış izlenmiştir. (152) Ek olarak serumda artmış kalsiyum ve parathormon düzeyleri erken ölüm riski taşımaktadır. (153) 2004 yılında yapılan TROMSO çalışmasında 3570 katılımcıda PTH düzeyi ve koroner arter hastalığı ilişkisi değerlendirilmiş ve PTH yüksekliğinin her iki cinsiyette de önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. (150) Hagström ve arkadaşları tarafından 2009 yılında parathormon ve kardiyovasküler mortalite üzerine geniş katılımlı bir çalışma yayınlanmıştır. İsviçre’de yapılmış bir çalışmanın veri tabanının kullanıldığı bu çalışmada, ortalama yaşın 71 olduğu 954 hasta değerlendirilmiş ve ortalama 9.7 yıl takip edilmiştir. Bu süreç içerisinde 117 katılımcı kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak ölmüştür. Çalışma sonucunda yüksek plazma PTH düzeyinin yanında normal aralıkta bulunan PTH düzeyinin de kardiyovasküler mortalite için artmış bir riskle ilişkisi olduğu yönünde bir kanıya varılmıştır. (154) 2010 yılında yayınlanmış başka bir

makalede ise koroner anjiyografi yapılacak olan hastalarda PTH düzeyinin kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada 1997-2000 yılları arasında koroner angiografi yapılan üç binin üzerinde hasta incelenmiştir. Çalışma sonucunda; PTH düzeyi ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlerle ölüm arasında ilişki izlense de esas olarak ani kardiyak ölüm arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. (155) Yine bu çalışmada, sağlıklı gönüllülere verilen intravenöz formunun kan basıncını arttırmasının, hipertansiyon aracılığıyla meydana gelecek kardiyovasküler olaylarda etkisi olabileceği belirtilmiştir. (156,157) Daha önce parathormonun direkt olarak kardiyomyositler üzerine etki ederek ventriküler hipertrofiye neden olabileceği belirtilmişti. İşte bu miyokardiyal kas kitlesinin artışının kalp hızını arttırabileceği, kardiyak otomasiteyi artırabileceği ve aritmiler aracılığıyla kardiyovasküler mortaliteye etkide bulunabileceği yine bu çalışmada üzerinde durulan başlıklardandır. PTH'nın direkt fosfolipaz C aracılığıyla reperfüzyon aritmilerinde de etkili olan inositol 3,4 fosfatı etkileyerek sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum deşarjıyla aritmiye yol açabileceği de vurgulanmıştır. (159,160) Norma Christine Grandi ve arkadaşlarının yakın dönemde stabil koroner arter hastalarında (n=1133) yaptıkları bir çalışmada, 8 yıllık takip süresince PTH yüksekliği ile sekonder kardiyovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında önemli ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Özellikle PTH değerinin cut-off değeri 66 pg/ ml üzerinde olan grupta daha güçlü bir risk artışı gözlemlenmiştir. (158) Akut miyokard infarktüsüne (AMİ) yönelik olarak Ljunghall ve ark. Çalışmaların da serum PTH düzeylerinin bu hasta grubunda

yükselmiş olduğunu bildirmiştir. Ancak başka bir çalışmada miyokard infarktüsü ile izlenen hastalarla infarkt olmayan hastalar arasında PTH seviyesi açısından fark saptanmamıştır. (161,162) Üzerinde konuşulması gereken bir başka konu ise PTH'nın pro-BNP düzeyiyle paralellik göstermesi ve fonksiyonel kapasite geriliğiyle yine parathormon düzeyine ait ilişkinin bulunmasıdır. (147) 2011 yılında Louise Lind Schierbeck ve arkadaşlarının üç buçuk yıllık takip sonrası yaptıkları çalışmada (n=148); sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal olan kalp yetmezliği hastalarında ileri yaş, artmış BNP ve PTH düzeyleri ile azalmış D vitamini düzeyinin mortalite ile önemli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. (148) Yine benzer şekilde yakın dönemde Atay H. ve arkadaşlarının kalp yetmezliği olan 150 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; PTH düzeyi ile fonksiyonel kapasite arasında doğru orantı izlenmiştir. Hatta bu grup içerisinde ekokardiografik (EKO), laboratuvar ve hemodinamik durumdaki bozuklukların derecesi ile PTH düzeyi arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Yine bu çalışmada düşük vücut kitle indeksi ve yüksek parathormon düzeyiyle, ilerlemiş kalp yetmezliği arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (149)

ÇALIŞMANIN AMACI

Mevcut literatür tarandığında son dönemlerde D vitamini ile ilgili yapılan yayınların sayısında önemli bir artış dikkat çekmektedir. D vitamininin kemik metabolizması dışında göstermiş olduğu etkilerden yola çıkılarak farklı alanlarda birçok makale ele alınmıştır. Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinden dolayı bu molekül birçok klinisyenin ilgi alanına girmektedir. D vitamininin

kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisinden yola çıkılarak koroner arter hastalığı ve aterosklerotik kalp hastalığı üzerine etkisini araştıran yayınlar yapılmıştır. Bu yayınların büyük kısmında D vitamini eksikliğinin kalp damar hastalığı olasılığını artırdığı gösterilse de belirgin bir ilişki olmadığına dair yayınlar da mevcuttur. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı; koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyeti ile D vitamini arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, eğer bir ilişki varsa bunun geleneksel risk faktörleri ile bağlantılı olup olmadığını araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma protokolü

3.1.1. Hasta alımı

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Ağustos 2012 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında hemodinami laboratuvarında koroner anjiyografi endikasyonu konulan ve koroner anjiyografi yapılan toplam 746 (297 kadın, 449 erkek; en düşük yaş 19, en büyük yaş 87 ort. yaş: 60.44) hasta alındı.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Kronik böbrek hastalığı,
- Kreatinin değerlerinin kadın hastalarda 1,3 mg/dl erkek hastalarda 1,5 mg/dl üzerinde olması,
- Bilinen kalsiyum hemostaz bozukluğunun olması,
- Paratiroid bezi ile ilgili bilinen herhangi bir hastalığın olması,
- Akut ya da kronik inflamatuvar hastalığın bulunması,
- Steroid ya da immunsupresif herhangi bir tedavi alınıyor olması,
- Kemik metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanılması (örn: bifosfanat),
- Hormon replasman tedavisi alınıyor olunması (oral kontraseptif vs.),
- Dışardan kalsiyum ya da D vitamini takviyesi alınıyor olması,

- Bilinen aktif malign hastalığa sahip olunması,
- Çalışmaya katılan hastaların bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaması durumlarında hastalar çalışmaya alınmadı.

Dışlanma kriterlerinin bu şekilde belirlenmesinin sebebi; D vitamini düzeyinin belirtilen durumlarda koroner arter hastalığından bağımsız bir şekilde değişkenlik gösterdiğinin bilinmesidir.

Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 07.03.2012 tarih ve 088 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Bu çalışma kesitsel tarzda planlanarak yapıldı. Bütün hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri kaydedildi. Açlık kan şekeri düzeyi 126 mg/dl ve üstü olan veya oral antidiyabetik ilaç ve insülin kullanan hastalar diyabetik; sistolik kan basıncı (SKB) 140 mmHg ve üstü, diyastolik kan basıncı (DKB) 90 mmHg ve üstü olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif kabul edildi. Aile öyküsü, birinci derece yakınlarından 55 yaşından önce erkekte ya da 65 yaşından önce kadında KAH olması olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, metre (m) cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi.

3.1.3 Koroner anjiyografi

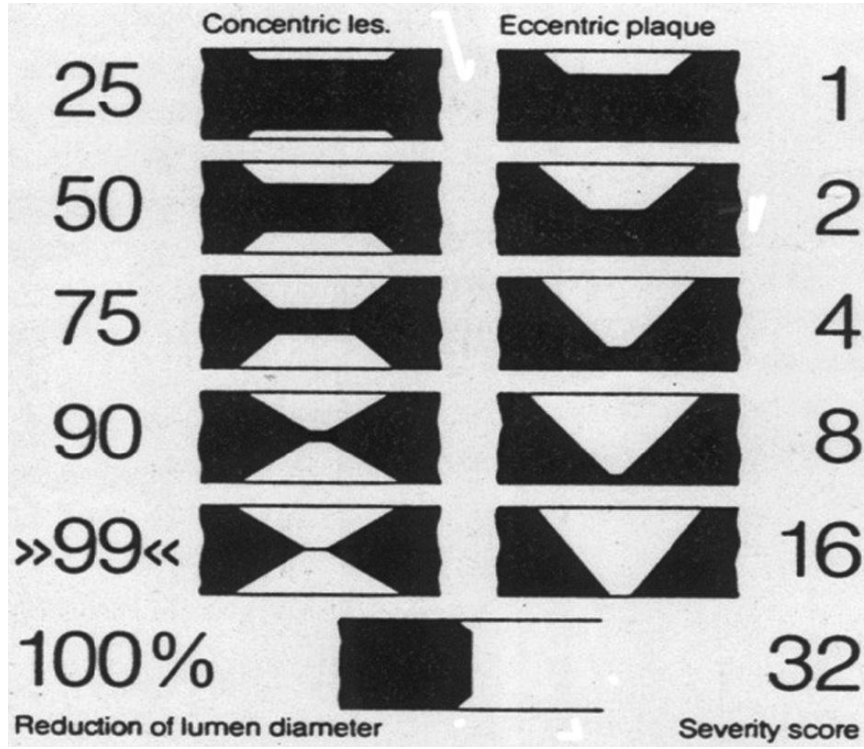
Çalışmaya uygun olan hastalara; Toshiba dijital radyografi sistem DFP-8000D model cihaz ile koroner anjiyografi uygulandı. Bütün hastalarda Seldinger yöntemiyle femoral artere 6F kılıf yerleştirildi. Judkins tekniği ile koroner

anjiyografi işlemi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda kraniyal ve kaudal açılar kullanılarak görüntülendi. Koroner anjiyografi sonuçlarının değerlendirilmesi; hastaların çalışmaya dahil edildiğini bilmeyen uzman düzeyinde en az iki kardiyolog tarafından yapıldı. Hastaların tüm ana koroner arterlerinde ve bunlardan ayrılan yan dal arterlerinde plak, kenar düzensizliği, ektazi ve yavaş akım olmaması halinde normal koroner arterler, sayılan durumların en az birinin varlığında ise KAH olarak kabul edildi. KAH saptanan hastalarda en az bir koroner arterinde $>50\%$ darlık olması tıkalı koroner arter hastalığı olarak kabul edildi. Stenoz çapı hesaplanırken, anjiyografik olarak lezyonun en ciddi olduğu yer stenoz çapı, lezyona yakın normal proksimal segment referans çap olarak kullanıldı ve darlık yüzdesi hesaplandı. Koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığının değerlendirilmesinde ise Gensini skorlaması kullanıldı. (163,164)

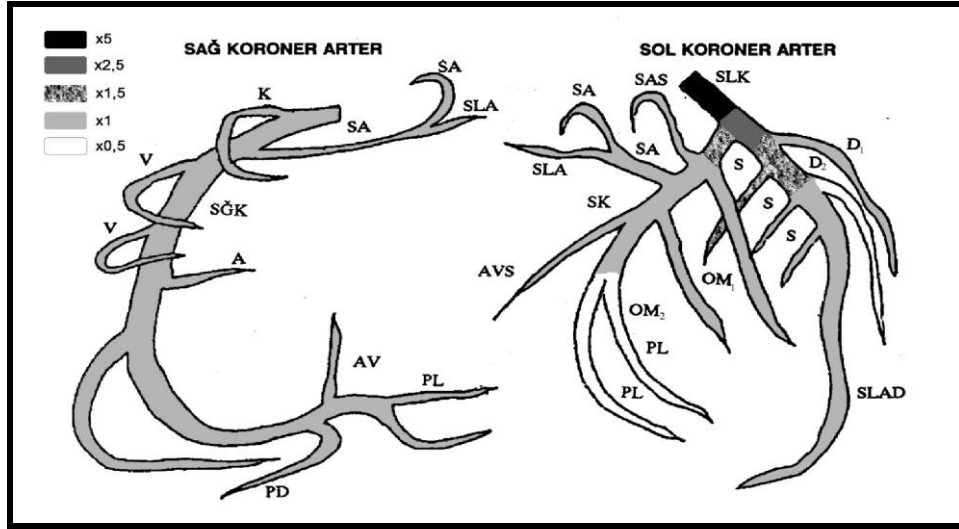
3.1.4. Gensini Skorlama Sistemi

Bu skor darlığın tıkanıklık düzeyi ile bölgesel anatomik önemi dikkate alınarak hesaplanmıştır. Damar lümen çapındaki darlıklar $<25\%$, $26-50\%$, $51-75\%$, $76-90\%$, $91-98\%$, 99% ve 100% darlık olarak belirlenmiştir. Darlığın ciddiyetine göre sırası ile 0, 1, 2, 4, 8, 16, ve 32 olmak üzere skorlar verilmiştir. Bununla birlikte; tıkalı olan damar bölgesinin yerine ve beslediği miyokard alanına bakılarak anlamlılık katsayıları verilmiştir. Buna göre sol ana koroner lezyonları için bu katsayı 5; sol ön inen koroner arter (LAD) proksimali ve sirkumfleks arter (Cx) proksimali için 2.5; LAD orta segment için 1.5; sağ

koroner arter, LAD distali, birinci diagonal arter ve marginal dallar için 1; diğer yan dallar içinse 0,5 olarak belirlenmiştir. Koroner arterlerde saptanmış olan tüm darlıklar kendilerine ait darlık yüzdesine denk gelen skorların bu bölgeye ait olan fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılması ve ardından çıkan sonuçların toplanması ile gensini skoru elde edilmiş olur.



Şekil-3. Gensini skorlamasında kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri



Şekil-4. Gensini Skorlama Sistemi

3.2. Rutin laboratuvar inceleme

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler için kan alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya ve Hematoloji Laboratuvarlarında standart protokoller kullanılarak tam kan sayımı, tam kan biyokimyası ve lipid profil testleri çalışıldı.

3.2.1. D vitamini ve Parathormon düzeyi ölçümleri

Koroner anjiyografi öncesi bir gece boyunca aç kalan hastalardan antekübital venden D vitamini düzeyi ve PTH düzeyleri için kırmızı vacutainer tüplerine 5 ml kan örnekleri alındı. Kanlar bekletilmeden 60 dakika içinde 1000 devir/dk ve üzerinde 15-20 dakika santrifüj edilerek plazma ve serum kısımlarına ayrıldı. Serum örnekleri toplu halde çalışılmak üzere derin dondurucuya konulup -

80 °C’de saklandı. Çalışmada hasta alımının uzun süreli olması sebebiyle derin dondurucuda bulunan kanlar iki ayrı grup halinde 4 ay ara ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya ve İmmünoloji Laboratuvarlarında çalışıldı. PTH ölçümü için plazma ya da serum ile ölçüm yapabilen Siemens ADVIA Centaur ve ADVIA Centaur XP Automated Chemiluminescence Sistemi ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya ve İmmünoloji Laboratuvarlarında yapılmıştır. Her yeni grup numune çalışmasında tekrarlayan kalibrasyonları yapılmıştır. Kalsiyum düzeyleri normal sınırlarda olan bireylerde yapılan testler sonucu intakt PTH düzeyi için normal aralıklar 14-72 pg/ml (1,48-7,63 pmol/L) olarak belirlenmiştir. D vitamini ölçümü için plazma ya da serumda total 25-OH-D vit. ölçümü yapabilen Siemens ADVIA Centaur ve ADVIA Centaur XP Automated Chemiluminescence Sistemi ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya ve İmmünoloji Laboratuvarlarında yapılmıştır. Kullanılan test materyalleri 25-OH- vitamin D2 ve 25-OH- vitamin D3 için yüksek spesifite göstermektedir. ADVIA Centaur VitD ile 4,2-150 ng/ml (10,5-375 nmol/L) arasında 25-OH-D vit. düzeyleri ölçülebilmektedir.

3.3 İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler yüzde veya sıklık olarak, sayısal değişkenler ise aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında bazal karakteristik özellikler Man-Whitney U veya χ^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi. Hasta popülasyonu D vitamini düzeyine göre; 20 ng/ml altında ve

20 ng/ml üstünde olarak gruplandırıldı. 20 ng/ml değerinin; yetersizlik düzeyinin başlangıcı olarak kabul edilmesi ve kemik metabolizması için gerekli olduğu vurgulanan düzey olması sebebiyle cut-off değer olarak kabul edildi. Gruplar arasında ortanca değerler ikiden fazla bağımsız grup arasında değerlendirildiği için farkın önemliliği Kruskal-Wallis testiyle araştırıldı. D vitamini ve gensini skorunun birbiri ile PTH ve gensini skorunun birbiri ile korelasyonunun değerlendirilmesi için Spearman Korelasyon Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. p değerinin $<0,05$ olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Araştırma verisi SPSS 15.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ağustos 2012 – Temmuz 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve koroner anjiyografi endikasyonu konulan hastalarla beraber yine bu tarihler arasında acil servise göğüs ağrısı nedeniyle başvurup koroner anjiyografi amacıyla koroner yoğun bakıma alınan ve çalışma şartlarına uygun olan hastalar dahil edildi.

Tablo-2 çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özelliklerini ve bazal karakteristiklerini göstermektedir.

Tablo-2. Çalışma grubunun bazal özellikleri ve karşılaştırılmaları

	D vit. < 20 ng/ml n= 602 (%80,6)	D vit. > 20 ng/ml n= 144 (%19,4)	p değeri
Yaş (yıl)	60.3 ± 11.8	60.6 ± 11.3	0.799
Cinsiyet (%/n)			
Kadın	39.5 / 238	41.0 / 59	0.752
Erkek	60.5 / 364	59.0 / 85	0.752
VKİ (kg/m ²)	29.9 ± 16.7	28.0 ± 4.9	0.097
Sistolik-Kan Basıncı (mmHg)	130.7 ± 20.7	132.2 ± 18.7	0.345
Diastolik-Kan Basıncı (mmHg)	80.0 ± 11.4	80.3 ± 10.9	0.677
KABG (%)	5.8	4,9	0.653
Akut Koroner Sendrom (%)	24.9	26.3	0.210
Risk faktörleri			
Hipertansiyon (%)	62.5	64.1	0.722
Diabetes mellitus (%)	32.7	28.9	0.384
Sigara (%)	40.9	35.2	0.216
Aile öyküsü (%)	16.1	18.3	0.520
LVEF (%)	57.6±11.2	58.3±10.7	0.563

*KABG: koroner arter by-pass greftleme, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışmamıza yaşları 19-87 arasında (ortanca=60.00) ve yaş ortalamaları 60.4 ± 11.76 yıl olan, 297'si kadın (%39,8), 449'ü erkek (%60,2) olmak üzere toplam 746 hasta alındı. Alınan hastalar kabul görülen D vitamini yetmezliği sınırı olan 20 ng/ml'ye göre iki ayrı gruba ayrıldı. D vitamini 20 ng/ml altında olan hastalar grup 1 (n=602), D vitamini düzeyi 20 ng/ml üzerinde olanlar grup 2 (n=144) olarak adlandırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), sigara kullanımı, aile öyküsü varlığı gibi risk faktörleri, SKB ve DKB düzeyleri, serum D vitamini, PTH değerleri ve diğer biyokimya verileri karşılaştırıldı. (Tablo 2 ve 3)

Yaş ortalaması, kadın/erkek oranı ve vücut kitle indeksi D vitamini < 20 ng/ml ve D vitamini > 20 ng/ml olan gruplar arasında benzerdi. (sırasıyla $p=0.799, 0.752, 0.097$) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu da 2 grupta benzerdi (%57.6 ile %58.3 $p=0.563$). KAH geleneksel risk faktörleri açısından karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara ve aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (sırasıyla $p=0.722, 0.384, 0.216, 0.520$) Gruplara dahil edilen akut koroner sendrom ve KABG geçiren hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. (sırasıyla $p=0.21, 0.653$) D vitamini <20 ng/ml olan grupla D vitamini > 20 ng/ml olan grup arasında SKB ve DKB düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. (sırasıyla $p=0.47, 0.663$) D vitamin düzeyi düşük olan ve yüksek olan grupların; serum D vitamin düzeyleri ile PTH düzeyleri ve diğer biyokimyasal değerleri karşılaştırıldı. (Tablo3)

Tablo 3. Çalışma grubunun laboratuvar değerleri ve karşılaştırılmaları

	D vit. < 20 ng/ml n= 602	D vit. > 20 ng/ml n= 144	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	13.9±1.7	14.0±1.7	0.754
Trombosit (10 ³ /mm ³)	242.6±66.5	246.9±70.4	0.482
Kreatinin (mg/dl)	0.82±0.18	0.84±0.18	0.302
BUN(kan-üre-azotu, mg/dl)	16.2±5	16.9±6	0.337
Total kolesterol (mg/dl)	191.4±48,8	192.1±45,6	0.873
LDL düzeyi (mg/dl)	121.6±41.5	118.2±40.6	0.411
HDL düzeyi (mg/dl)	42.3±10.8	43.4±10.7	0.240
Trigliserit (mg/dl)	155.9±91.1	165.4±94.4	0.216
AKŞ (mg/dl)	121.7±57.2	113.5±46.3	0.189
Kalsiyum (mg/dl)	9.3±0.5	9.4±0.4	0.386
CRP (mg/lt)	7.7±8.4	5.4±3.7	0.063
Ürik Asit (mg/dl)	5.4±1.6	5.7±1.7	0.069
Albumin (g/dl)	4.3±2.6	4.1±0.32	0.809
Fosfor (mg/dl)	3.5±0.7	3.4±0.8	0.543

**LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AKŞ: açlık kan şeker düzeyi, CRP: C-reaktif protein*

Her iki grup arasında bakılan kan üre azotu ile kreatinin değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. (sırasıyla p=0.337, 0.302) Serum total kolesterol, LDL, HDL ve kan şekerine ait iki grup arasında bakılan değerlerde sayısal olarak farklılık izlense bile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. (sırasıyla p=0.403, 0.668, 0.240, 0.131) Serum ürik asit düzeyi iki grup arasında benzer olarak bulundu.(p=0,069) Serumda bakılan CRP düzeyinde sayısal olarak

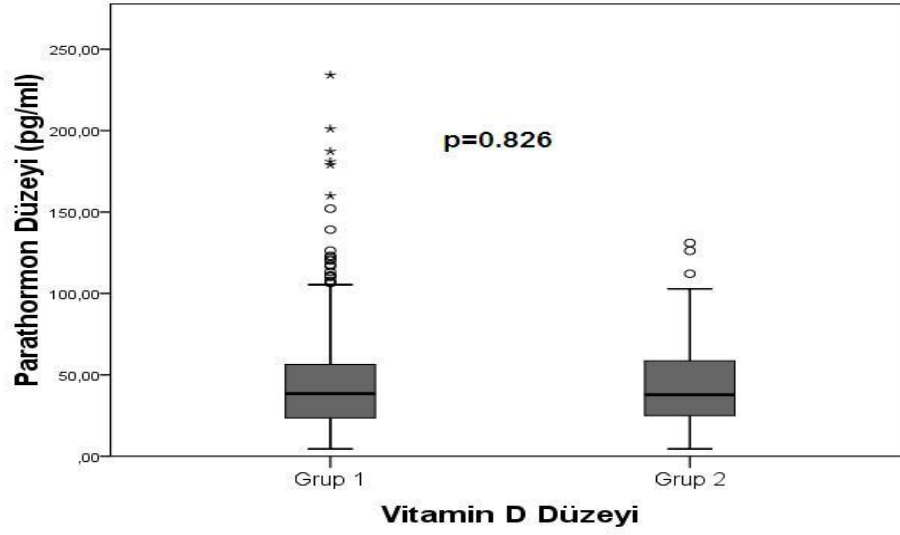
farklılık gözlense de (grup 1’de 7,71±8,4, grup 2’de 5,43±3,7) istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= 0.063) Bunların dışında diğer biyokimya değerleri açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05).

Çalışmaya alınan hastaların serum D vitamin düzeyi ortalaması 15,54±7,46 ng/ml (maks. 66.32 ng/ml, min. 5.71 ng/ml, ortanca=13.58 ng/ml) olarak bulundu. Serum D vitamini düzeyi grup 1’de 12.6±3.3 ng/ml, grup 2’de 27.5±7.8 ng/ml olarak saptandı. Kadın hastalara ait ortalama D vitamini düzeyi 14.9±7.6 ng/ml, erkek hastalara ait ortalama D vitamini düzeyi 15.9±7.2 ng/ml olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastalarda serum PTH düzeyi ortalaması 43.5±28.8 pg/ml (maks. 234.1 pg/ml, min. 4.5 pg/ml, ortanca=38.15 pg/ml) olarak bulundu. Serum PTH düzeyi grup 1’de 43.7±29.4 pg/ml, grup 2’de 43.1±26.2 pg/ml olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p= 0.826) (Tablo 4)

Tablo 4. Çalışma grubunun ortalama D vitamini, Parathormon düzeyleri ve Gensini skoruyla ilişkileri

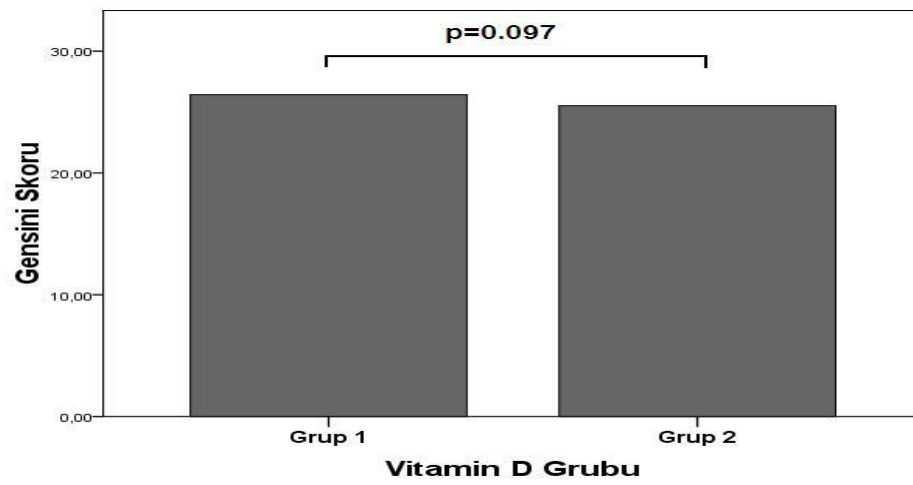
	D vit. < 20 ng/ml n= 602	D vit. > 20 ng/ml n= 144	p değeri
D vitamini (ng/ml)	12.6±3.3	27.5±7.8	-
Parathormon (pg/ml)	43.7±29.4	43.1±26.2	0.826
Gensini skoru	26.4±35.7	25.5±27.5	0.097
3 damar hastalığı (%)	11.5	7.6	0.108

*3 damar hastalığı; Üç ayrı koroner arterde %70 üzeri darlık olması



Şekil-5. Gruplar arasında Parathormon ve D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Koroner arter hastalarında ateroskleroz ciddiyeti ve yaygınlığını değerlendirmede Gensini skorunun D vitamini ve PTH ile olan ilişkisine bakıldı.



Şekil-6. D vitamini grupları arasında Gensini skorunun karşılaştırılması

Tüm çalışma grubunda gensini skoru ortalaması 26.2 ± 34.3 (maks. 170.5, min. 0.00, ortanca= 11.5) olarak bulundu. D vitamini < 20 ng/ml olan grupta 26.4 ± 35.7 , D vitamini > 20 ng/ml olan grupta 25.5 ± 27.5 olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p= 0.097$) Çalışmaya ait alt grup analizine bakıldığında; normal koroner arterlere sahip olan ($n=175$) hastalar dışlandığında D vitamini düzeyi ile Gensini skoru arasında anlamlı fark izlenmedi. ($p=0.906$)

D vitamini düzeyinin tıkalı koroner arter hastalığı ile olan ilişkisini değerlendirmek için hastalar dört gruba ayrıldı. Koroner arterlerde tıkanıklık düzeyi %50 ve üzerinde olan hastalarda tıkalı koroner arter hastalığı bulunduğu kabul edildi. Sadece bir ana koroner arterde (sol ön inen koroner arter, sirkumfleks arter, sağ koroner arter) %50 darlık olanlar tek damar hastalığı, iki ayrı ana koroner arterde %50 ve üzeri darlık olan hastalar iki damar hastalığı, 3 ayrı ana koroner arterde %50 ve üzeri darlık olan hastalar üç damar hastalığı olarak kabul edildi. Ortalama D vitamini düzeylerinin birbirine yakın olduğu izlendi. D vitamini düzeyi ile tıkalı damar hastalığı oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. ($p=0.11$) (Tablo-5)

Tablo 5. Tıkalıcı Koroner Arter Hastalığı ve D vitamini İlişkisi

	Hasta sayısı/%	Ortalama vit. D düzeyleri (ng/ml)	p değeri
Hastalık yok	352 / 47.1	15.1±7.8	0.110
Tek damar hastalığı	143 / 19.1	16.3±7.9	
İki damar hastalığı	132 / 17.6	16.4±6.8	
Üç damar hastalığı	119 / 15.9	14.6±6.2	
Çalışma Grubu	746 / 100	15.5±7.4	

Çalışma grubuna alınan hastalar, dahil edildikleri dönemde yaşanmakta olan akut koroner sendroma göre sınıflandırıldı. Toplam populasyonun %25.2'sinin akut koroner olay yaşadığı gözlemlendi. Bu hastalar unstabil anjina pectoris (USAP), ST yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü (STEMI) olarak üç gruba ayrıldı. Gruplar arasında, D vitamini düzeyiyle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. (p=0.534) (Tablo 6)

Tablo 6. Akut Koroner Sendrom ve D vitamini İlişkisi

	Hasta sayısı / %	Ortalama vit. D düzeyleri (ng/ml)	p değeri
USAP	95 / 50.5	16.3±6.8	0.534
NSTEMI	30 / 15.9	14.9±6.2	
STEMI	63 / 33.5	15.49±6.4	
Çalışma Grubu	188 / 100	15.81±6.6	

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbitide sebebidir. Önümüzdeki yıllar içerisinde tüm nedenlere bağlı ölümlerde ilk sırayı alacağı tahmin edilmektedir. (1,2) KAH'ın en sık sebebi aterokslerozdur ve KAH'a neden olan durumların neredeyse tamamında rol sahibidir. DM, hipertansiyon, sigara ve hiperlipidemi KAH gelişiminde etkinliği kanıtlanmış ve gösterilmiş olan geleneksel risk faktörleridir. Başta bu etkenler olmak üzere birçok çevresel etkenle bireyin genetik yatkınlığının buluşması sonucunda KAH'ın esas belirleyicisi olan aterosklerotik plak oluşmaktadır. (6) Bununla birlikte KAH hastalarında yapılan değerlendirmelerde hastaların bir kısmının yukarıda bahsedilen risk faktörlerine sahip olmamasına rağmen ileri derecede aterokslerotik plak oluşumu göstermeleri dikkat çekmektedir ve bu konuya yönelik yapılan değerlendirmelerde CRP, fibrinojen, homosistein gibi moleküllerin aterokslerotik plak gelişiminde etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. (11) Son yıllarda yapılan çalışmalarla D vitamininin de bu grup içerisinde yer alabileceği belirtilmiştir.

D vitamini eksikliği dünya genelinde önemli bir sağlık problemidir. İnsan vücudunda öncelikli etkisinin kalsiyum hemostazı üzerinde olduğu bilinmektedir. Ancak hücresel düzeyde etkilerinin ortaya çıkmasını sağlayan VDR'lerinin birçok hücre üzerinde olduğu gözlenmiş ve bu reseptörler aracılığıyla kalsiyum homeostazından başka önemli etkilerinin de olduğu düşünülmüştür. (36,39,50,58,61) Buna rağmen dünya üzerinde hangi seviyelerdeki D vitamini düzeyinin optimum olduğuna dair genel bir fikir birliği sağlanamamıştır. (173)

Laboratuvarlar arasındaki ölçüm farklılıklarıyla beraber genel olarak insan sağlığı için gerekli olan 25-OH-D vitamin düzeyleri için farklı öneriler yapılmıştır. (174,175) İleri yaştaki olgularda osteoporoza ait önerilerde Uluslararası Osteoporoz Vakfı tarafından 25-OH-D vitamini için hedef değerinin 30 ng/ml olması gerektiği vurgulanmıştır. Aynı kılavuzda yetersizliğin 20 ng/ml altında başladığı, 10 ng/ml altında yetmezlik olduğu vurgulanmıştır. (176) Bunun dışında bir makalede ise 20 ng/ml düzeyindeki 25-OH-D vitamin düzeyinin kemik sağlığını korumada yeterli bir düzey olduğu belirtilmiştir. (177) Yine aynı yazıda 30 ng/ml üzerindeki her artışın beraberinde, faydasının aynı şekilde artmadığı, artan düzeylerde özellikle 50 ng/ml üzerindeki değerlerde zararlı etkilerinin oluşabileceği belirtilmiştir. D vitamini konusunda farklı öneriler olsa da genel olarak kabul edilen görüş 10 ng/ml'nin altında yetmezlik olduğu, 10-30 ng/ml arasında yetersizlik olduğu yönündedir. (178,173)

D vitaminin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri birçok çalışmada değerlendirilmiştir ve halen bu konu ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar alınmaya devam edilmektedir.

Çalışmamızda, D vitamini düzeyi ile KAH için kabul edilen risk faktörleri ve koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişkiyi inceledik. Genel olarak bakıldığında çalışmamızdaki hasta populasyonunun büyük bir kısmında (%80 hasta) D vitamini eksikliği mevcuttu. Kadın hastalarda ortalama D vitamini düzeyi 15.28 ± 7.95 ng/ml erkek hastalarda ise D vitamini düzeyi 16.43 ± 8.09 ng/ml olarak bulundu. Sonuçlara baktığımızda; D vitamini düzeyi ile koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığını gösteren gensini skoru arasında istatistiksel olarak

anlamalı bir ilişkiye rastlanmadı. D vitamini eksikliğinin yaşla birlikte daha belirgin hale geldiği düşünülecek olursa, popülasyonumuzun nisbeten genç olması (ort:60.4 yıl) sonuçları etkilemiş olabilir. Çalışmaya kabul edilen hastaların 75 yaş ve üzeri olması durumunda sonuçlar daha farklı çıkabilirdi. Aynı zamanda serum PTH düzeyi ile yine gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi. Yine D vitamini düzeyi ile DM, hipertansiyon, lipid profili, vücut kitle indeksi arasında negatif yönde, istatistiksel anlama ulaşan bir ilişki izlenmedi. SKB ve DKB arasında ayrı ayrı değerlendirilme yapıldığında önemli bir ilişki saptanmadı. Çalışma grubunda bulunan akut koroner sendrom tanısı alan hastalarla daha önce koroner arter by-pass cerrahisi geçirmiş olan hastaların D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak negatif ya da pozitif yönde önemli bir ilişki izlenememiştir.

Literatürde D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine birçok makale mevcuttur. Bu makalelerin büyük bir kısmı genel olarak kardiyovasküler hastalıklar üzerine ve kardiyovasküler mortalite üzerine olan etkilerini ele almaktadır. Bu konuyla ilgili yazıların çoğunda geriye dönük taramalarda elde edilen veriler kullanılarak etkinliği araştırılmıştır. Çalışmamızda ise hastalar öncelikli olarak değerlendirilmiş ve takibinde bilgileri alınarak prospektif olarak değerlendirilmiştir. Ancak spesifik olarak geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, DM, kolesterol metabolizması üzerine ve kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda direkt olarak miyokard üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalar da büyük bir yer tutmaktadır. Buradan yola çıkılarak kronik böbrek hastalarında yapılan küçük çaplı çalışmalarda, D vitamini ekstreleriyle

yapılan tedavide miyokard hipertrofisinin gerilediği ve kardiyoprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir. (85) Bodyak ve arkadaşları aktive D vitamini ile yaptıkları çalışmalarında verilen D vitamininin kalp duvar kalınlığında azalmaya yol açtığını, diyastolik fonksiyonları düzelttiğini göstermişlerdir. (86) James L. Vacek ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarında D vitamini eksikliği olan ve yeterli olan grup arasında LVEF açısından anlamlı bir farklılık izlenmemişlerdir (165). Bizim çalışmamızda diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi hedeflenmemiştir. Sistolik fonksiyonların karşılaştırılmasında ise anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Ancak elde bulunan verilerle D vitamini düzeyinin sistolik fonksiyonlar üzerine pozitif ya da negatif yönde etki ettiğini söylemek mümkün görünmemektedir. Kalp yetmezliği ve KAH için toplumsal bir problem olan hipertansiyonun D vitamini ile olan ilişkisi göz önüne alındığında diyastolik ya da sistolik fonksiyonlar üzerine direkt ya da indirekt etkisinin olabileceği düşünülebilir. Vitamin D'nin renin anjiyotensin sistemi, hücresel düzeyde kalsiyum etkisinin düzenlenmesi, serbest radikallerin oluşumunun baskılanması, endotelial fonksiyonların düzenlenmesi, direkt olarak PTH üzerine etki ederek sentezini baskılaması gibi birçok farklı mekanizma ile antihipertansif etki oluşturduğu gösterilmiştir. (96,97,99,101) Çalışmaların büyük çoğunluğunda yüksek D vitamini düzeylerinin koruyucu olduğu belirtilmiştir, ancak bunun aksine ilişkinin olmadığı hatta yüksek miktarda D vitamini düzeyinin hipertansiyon için yüksek bir prevalansla beraber olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur. (157,166,167) Bizim çalışmamızda D vitamini 20 ng/ml'nin üzerinde olan ve 20 ng/ml'nin altında olan gruplar arasında SKB ya da DKB düzeyleri

arasında ya da hipertansiyon tanısı bulunması arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Hastaların o andaki medikasyon durumları ve seri ölçüm ortalamalarının bilinmemesinin ortaya çıkan sonuç üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Buradan D vitamini düzeyinin kan basıncı üzerine etkili olmadığı kanısını çıkarmak da mümkün gözükmemektedir. Hastaların anlık ve yalnızca bir tansiyon değerleri alındığından ilaç tedavisi alan ve almayan hastaların olabileceği, hastaların bir kısmında beyaz önlük hipertansiyon olabileceği ve içinde bulundukları duruma bağlı olarak gelişen sempatik aktivitenin kan basıncına olan etkisi göz önüne alındığında, bu değerlerin değişkenlik gösterebileceği aşıkardır. Çevresel ve sistemik birçok faktör ile kan düzeyi değişkenlik gösteren bir molekülün, çok hızlı bir şekilde değeri değişebilen kan basıncı düzeyleri ile karşılaştırılmasının, sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesi oldukça zor bir hal almaktadır.

Parathormonun kardiyovasküler sistem üzerinde karmaşık olan etkileri izlenmiştir ve bu yönde özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışmalar yapılmıştır. Parathormonun proaritmik, vazodilator, vazokonstriktör etkilerinin olduğu bilinmektedir ve artmış PTH düzeyinin tansiyon yüksekliği ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. (122-126) Hatta paratiroidektomi yapılan hastalarda tansiyon değerlerinde kayda değer düzelmelerin olduğu gözlemlenmiştir. (139,140) Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbitede bilinen risk faktörleri olan DM, insülin rezistansı, hipertansiyon ve hiperlipideminin primer hiperparatiroidi ile birlikteliği sık görülmektedir. (143) Bu etkilerinden yola çıkılarak vitamin D ile beraber PTH'un aterosklerotik plak

oluşumu ve ilerlemesinde etkin olabileceği yönünde yayınlar vardır. Öztürk D. ve arkadaşlarının 260 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında serum PTH düzeyi ile koroner arter hastalığı ciddiyeti karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda serum PTH düzeyi ile koroner ateroskleroz yaygınlığı arasında bir ilişki izlenmemişlerdir. Yine aynı çalışmada diyabetes mellitus, SKB, hipertansiyon ve PTH ilişkisi bakılmış ve sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. (168) Bizim çalışmamız sonucunda da benzer şekilde PTH değerinin sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, DM, koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığı ile belirgin bir ilişkisi izlenmemiştir. Elde edilen bu sonuçla parathormonun KVS üzerinde nötr bir etkisinin olduğu çıkarımını yapmak doğru değildir. Şöyle ki; çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek fonksiyon değerlerinin normal olmasına dikkat edilmiştir ve bu durum PTH değerlerinin düşük olmasına sebep olmuş olabilir. Aynı zamanda gruplar arasında kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal sınırlar içerisinde bulunması, ciddi düzeyde D vitamini eksikliğine sahip hasta sayısının az olması parathormon düzeyinin kabul edilebilir sınırlarda olmasını açıklayabilir. Ayrıca hastalarda ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin yapılmaması, tek ve anlık kan basıncı değerlerinin alınması kan basıncına olan etkisini açıklamak için yeterli olmayabilir. Bununla beraber hastaların farklı yaş grubunda olması ve klinik perspektifin geniş olması gruplar arası dağılımda fark yaratmış olabilir.

Parathormonun kardiyovasküler sistem üzerine ve geleneksel risk faktörleri üzerine olan etkisinin hem kendisine ait reseptörler sayesinde hem de D vitamini aracılığıyla olabileceği belirtilmiştir. (122,168) D vitamini eksikliği

durumunda PTH değerinin yükseldiği, bu sayede kalsiyum metabolizmasının hassas bir şekilde yönetildiği bilinmektedir. Bu ikilinin de farklı şekillerle insülin salınımına etki ettiği de bilinmektedir. Özellikle D vitamini; beta hücre fonksiyonları, insülin duyarlılığı ya da her ikisini de etkileyerek glikoz intoleransı ve DM gelişiminde önemli rol oynamaktadır. (66) DM gelişimi üzerinde otoimmün mekanizmaların etkinliği bilinmektedir, yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu gözlenmiştir. 1,25 OH-D vitamini beta hücrelerini direkt otoimmün saldırılardan koruduğu gibi antijen sunumu yapan makrofajlar, dentritik hücreler, B ve T lenfositlerin birçok alt tipi tarafından salgılanarak lokal immün yanıtı düzenleyerek etki ettiği gösterilmiştir. (36,69) Literatüre ait veriler incelendiğinde DM ve D vitamini eksikliği ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Metabolik sendromlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyi ile metabolik sendrom arasında ters bir korelasyon izlenmiştir. Aynı çalışmada açlık kan şekeri düzeyi ile D vitamini arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. (169) Von Hurst ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü, randomize çalışmada insülin direnci olan diyabetik olmayan kadınlarda (n=235) 6 ay süreyle günlük olarak verilen vitamin D3'ün plaseboya göre insülin direncinde ve duyarlılığında anlamlı olarak iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir, ancak insülin sekresyonuna önemli bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada 25-OH-D vitamininin insülin direncinde azalmaya yol açan etkinliği için optimal düzeyinin 80-119 nmol/lit olduğunu belirtmişlerdir. (170) RECORD çalışması da aynı şekilde randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmada ileri yaştaki (70'in üstü)

katılımcılara osteoporotik fraktürlerden sekonder koruma amacıyla günlük olarak D vitamini ve/veya kalsiyum tedavisi verilmiş, 3 yıl takip sonrasında DM gelişimine olan etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan 5292 kişide 3 yıllık takip sonunda tip 2 DM gelişimi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. (171) Bizim çalışmamızda D vitamini düşük olan grup ile D vitamini yüksek olan grup arasında, sayısal olarak DM varlığı arasında fark belirgin gibi gözükse de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan şekeri düzeyleri arasında da belirgin bir farklılık izlenmedi. Buradaki farklılığın sebebi hastaların açlık saatlerinin farklı olması ya da kullanmakta olduğu anti-diyabetik ilacın devam ediliyor olması olarak yorumlanabilir.

Dislipidemi, DM hastalarında sık görülen ve KAH için tedavi hedefleri arasında yer alan önemli bir hastalık grubudur. D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri araştırılırken bu konu üzerinde de farklı sonuçlanan çalışmalar yapılmıştır. Hatta D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olan koruyucu etkisinin lipid düşürücü etkisinden kaynaklandığı bile ortaya atılmıştır. (172) Çalışmaların bir kısmında 25-OH-D vitamininin total kolesterol ve HDL düzeylerine olumlu yönde etki ettikleri belirtilmiştir. Ancak D vitamini takviyesi yapılan hastalarda lipid profili üzerinde belirgin düzeltici etkisi gösterilememiştir. (110-112) Statinlerle yapılan tedavilerin D vitamini düzeyinde artışa yol açtığı belirtilmiştir. 2007 yılında yayınlanan bir yazıda atorvastatin ile 12 aylık tedavi sonrasında D vitamini düzeylerinde anlamlı derecede artış izlenmiştir. (113) Çalışmamızda bakılan trigliserit, HDL ve LDL kolesterol oranlarında sayısal olarak farklılıklar izlenmiştir. Ancak D vitamini düzeyiyle

anlamlılık arz eden korelasyon izlenememiştir. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun heterojen bir yapıya sahip olması, hastaların bir kısmının daha önce statin tedavisine devam ediyor olmasının çalışma sonucunu etkilemesi beklenen bir sonuçtur. D vitamini düzeyinin değişkenlik göstermesi, katılımcıların farklı bölgelerden geliyor olması, gün ışığına maruziyet oranlarının bilinmemesi sebebiyle D vitamininin lipid profili üzerinde etkisinin olmadığını söylemek uygun olmayacaktır. Diyet ve egzersizin hiç şüphesiz daha iyi bir lipid profili sağladığı bilinmektedir. Düzenli olarak gün ışığında yürüyüş yapan bir insanın daha yüksek bir D vitamini sentez oranına sahip olduğu düşünülürse D vitamini düzeyinin daha iyi bir lipid profili ile iç içe olması gayet makul bir sonuçtur. Nitekim son dönem klinik çalışmaların çoğunluğunda bu görüş hakimdir. (112) Bu ilişkinin net bir şekilde anlaşılması için daha homojen hasta gruplarında, geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitaminin ateroskleroz için bilinen risk faktörleri üzerine etkilerinden yola çıkılarak koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında akut koroner sendrom ve kardiyovasküler mortalite üzerine etkileri incelenmiştir. Her iki durumun da D vitamini düzeyiyle ters bir ilişkisi olduğu izlenmiştir. (103,108) Biz buradaki çalışmamızda koroner arterlerde ateroskleroz yaygınlığı ve ciddiyeti ile D vitamini ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Ateroskleroz ciddiyetini belirlemek için gensini skorlama sistemini kullandık. Sonuçlarla yapılan değerlendirmemizde D vitamini düzeyi ile gensini skoru arasında önemli bir ilişki izlemedik. Aynı şekilde PTH düzeyi ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında belirgin bir

ilişkiye rastlamadık. Çalışmamızın devam ettiği süre içerisinde yayınlanan benzer bir çalışmada, aynı şekilde Gensini skrolama sistemiyle koroner arter hastalığı ciddiyeti değerlendirilmiştir. (179) Bu çalışmaya 239 hasta dahil edilmiş ve gensini skoruna göre hastalar sınıflandırılmıştır (11, 11-34, 34 ve üstü). Çalışma sonucunda gensini skoru yüksek olan grupta D vitamini daha düşük bulunmuştur. Bu hasta gruplar arasında ve çalışmamızdaki hasta gruplarında CRP oranları benzer bulunmuştur. Bu çalışmaya akut koroner sendrom, daha önce KAH öyküsü olan hastalar dışında stabil anjina pectoris tarifleyen hastalar dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise akut koroner sendrom öyküsü olan ve daha önce KAH öyküsü olan hastalar da dahil edildi ve çalışmamızdaki hasta sayısı ilgili çalışmadan daha fazlaydı. Buna rağmen akut koroner sendrom vakaları dışlanmasıyla yapılan alt analizde koroner arter hastalığı ciddiyeti ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Her iki çalışmada farklı sonuçların elde edilmesi hasta grupları arasındaki farklılığa ve hasta sayısındaki oransal farka bağlı olarak gelişmiş olabilir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda, tıkalıcı koroner arter hastalığı ile D vitamini arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Herhangi bir koroner arterinde %50 ve üstü darlık olan hastalarda, tutulan damar sayısı ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine benzer şekilde %70 ve üzerinde darlığı olup üç damar hastalığı olan hastalar incelendiğinde, bu hasta grupları arasında D vitamini düzeyi açısından önemli bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Aynı şekilde daha önce KABG öyküsü olan az sayıdaki hastaların da gruplar arasında benzer şekilde dağıldığı görüldü.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde D vitamininin, koroner arterlerde ateroskleroz yaygınlığı ile ilişkisinin izlenmemesi, vitamin D'nin kardiyovasküler etkilerinin olmadığı anlamına gelmemelidir. Nitekim 25-OH-D vitamininin ateroskleroz gelişimini engelleyip engellemediği bilinmemektedir. Diğer taraftan, kardiyovasküler mortalite artışına yol açsa bile bunun nedeni koroner arter hastalığı üzerine olan etkilerinden ziyade miyokard fonksiyonları üzerine olan etkilerinden kaynaklanabilir. D vitamini eksikliğinin malign aritmileri tetikleyip tetiklemediği araştırılmaya değer bir konu olabilir. Nitekim, son zamanlarda yayınlanan bir meta analizde D vitamini eksikliğinin belli bir hastalığın değil genel sağlık durumu bozukluğu ve altta yatan inflamasyonun göstergesi olduğu öne sürülmüştür. (183) Bolayır A. ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada bilinen geleneksel risk faktörleri kontrol altında olsa bile, bu patolojilere sahip olan hastaların serumlarında okside-LDL ve yüksek duyarlılıklı CRP düzeylerinin normalden yüksek olduğu saptanmıştır. Bu okside-LDL ve yüksek duyarlılıklı CRP yüksekliğinin inflamatuvar bir ortam oluşturduğu ve bu ortamda aterosklerozun gelişmesinde, intima duvarında bulunan hücrelerden salınan sitokinlerin etkin olduğunu göstermişlerdir. (184) VDR'lerinin birçok hücrede bulunduğu göz önüne alındığında; D vitamini eksikliğinin inflamatuvar yollar üzerinden etkisinin daha belirgin olduğu görüşü kabul edilebilir bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızın da belki de en önemli sonucu çalışma popülasyonumuzun tamamında ortalama D vit. düzeyinin (15.54 ng/ml) oldukça düşük bulunmasıdır. Çalışma popülasyonumuz koroner anjiyografi endikasyonu konulan hastalardan oluşmaktaydı ve bu hastaların bazal

özellikleri değerlendirildiğinde ateroskleroz varlığı kuvvetle desteklenmektedir. Bununla birlikte anjiyografi endikasyonu ve risk faktörleri olmayan, benzer demografik özellikleri taşıyan bir kontrol grubumuzun olmaması çalışmamızın bir eksikliği olarak kabul edilse de, bulgularımız ateroskleroz ile D vit. düzeyi arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınması, bizim çalışmamızda ortaya çıkan bu farklı durumun açıklayıcısı olabilir. Geleneksel risk faktörleri üzerinde tartışmalı etkileri göz önüne alındığında ateroskleroz yaygınlığı üzerinde de farklı sonuçların elde edilmesi gayet doğaldır. D vitamininin ölçüm metodları, bireyin kişisel özellikleri, koyu renkli- açık tenli olması, yaşanılan bölge, kırsal ya da kentsel yaşamın unsurlarına dahil olması, beslenme alışkanlıkları, çalışma ofisleri, güneş ışığına maruziyet süreleri gibi D vitamini düzeyini etkileyen birçok parametre eldeki verileri değiştirecektir. Kaldı ki dünya üzerinde halen D vitamini için optimal kan düzeyi belirlenememiştir. Ayrıca koroner anjiyografi sadece bir lümenogram olduğu için damar duvarındaki arterosklerotik süreç hakkında fikir vermemektedir. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığı gibi görünse de hali hazırda vasküler duvarı değerlendirebilecek optimal testin ne olduğu konusunun belirsiz olduğu da bir gerçektir.

Farklı bölgelerden yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar o bölgede yaşayan insanlar için bir gösterge olabilir ancak tamamen farklı bir coğrafya da yaşayan insanlar için geçerli olduğunu düşünmek doğru olmayacaktır. Kliniğimizde yapılan uzun bir süreye yayılan bu çalışmada birçok farklı bölgeden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait olan günlük yaşam şekilleri göz önüne

alınmadığından bu durumun çalışma sonucuna etki etmesi normal olarak karşılanmalıdır. Kaldı ki; D vitamini düzeyinin mevsimsel olarak değiştiği de göz önüne alındığında, tek bir kez yapılan ölçümün koroner ateroskleroz yaygınlığını sağlıklı bir şekilde yansıtması mümkün olmayabilir. Aterosklerozun çocukluk döneminde yağlı çizgilenmelerle başlayıp tüm yaşama yayılması ve süregelen olmasından ötürü anlık bakılan D vitamini düzeyinin ateroskleroz ciddiyetini yansıtması çok sağlıklı görünmemektedir. Yukarıda belirtildiği gibi normal sınırlar olarak kabul edilen değerlerdeki D vitamini düzeyini sağlıklı yaşamın bir göstergesi olarak kabul etmek daha akıllıca gözükmemektedir. Nitekim, vitamin D'nin net olarak etkinliğinin belirlenmesi için mevcut olan en uygun ve eşit koşullarda daha homojen hasta grubunda benzer çalışmanın yapılmasının daha sağlıklı sonuçlar doğuracağını düşünmek herhalde yanlış olmamalıdır.

5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda bulunan en önemli kısıtlama hasta sayısının yeterli sayıda olmayışıdır. Daha önce D vitamini ile yapılan çalışmalar incelendiğinde, daha yüksek sayıda hasta gruplarının değerlendirildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte anlık bakılan D vitamini düzeyinin kişisel ve çevresel faktörlerden dolayı değişkenlik göstermesi çalışma sonucunda etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmaya alınan hastaların farklı bölgelerden alınmış olması, farklı mevsim dönemlerinde değerlendirilmiş olmaları, nisbeten genç popülasyonun olması yani hasta gruplarının homojen değilde heterojen bir yapıya sahip olması ortaya çıkan sonuçta etkin olmuş olabilir.

6. SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar halen dünya üzerinde önemli bir mortalite ve morbitide sebebidir. Giderek artan hasta sayısı ve bu konu üzerinde artan maliyet oranları KAH'ın en önemli basamağı olan aterosklerozun önlenmesi için yeni araştırmalara neden olmuştur. D vitamini bu grup içerisinde son yıllarda adından çok fazla söz edilen önemli bir moleküldür. Yapılan bu çalışmalarda vitamin D'nin KAH ve geleneksel risk faktörleri üzerinde etkinliği ile farklı sonuçlar elde edilmiştir. Koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ilgili yapılan bir çalışmada ise D vitamini eksikliğinin hastalık ciddiyetini arttırdığı belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada vitamin D'nin KAH risk faktörleriyle ilişkisi ve parathormonla beraber D vitamininin koroner arter hastalığı yaygınlığı üzerine etkisini araştırdık. Sonuçta hastalığın yaygınlığı ile vitamin D ve PTH düzeyi arasında ilişki izlenmemiştir. Aynı zamanda KAH risk faktörleri ile D vitamini arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamız; ateroskleroz için risk faktörleri olan ya da anjinal semptomları nedeniyle koroner anjiyografi yapılan ve çalışma popülasyonumuzu oluşturan bireylerde D vit. düzeylerinin oldukça düşük olduğunu göstermiştir. D vitamininin KAH üzerine olan etkilerinin sağlıklı olarak değerlendirilmesi için kişisel ve çevresel durumları benzer daha geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of riskfactors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436-1442.
2. World Health Organization: Reducing risks, promoting healty life,Geneva, 2002.
3. Charles H, Hennekens. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. Circulation. 1998; 97: 1095-1102
4. Decline in deaths from heart disease and stroke United States, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1900-1999. JAMA.1999; 282: 724-726. MMWR. 1999; 48: 649-656
5. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practise for The Diagnosis and Treatment of Dislipidemia and Prevention of Atherogenesis Paul S. Jellinger,MD, FACE Endocrin Practise Vol 6 No 2 March/April 2000
6. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007;58:513-22
7. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkcesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.Temmuz 2000. Sayfa 283-289
8. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi İstanbul. Temmuz 2003,

9. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi.2001.
10. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Sansoy V. TEKHARF; Halkımız Sağlığına Işık, Tıbbı Çığır Açabilecek Katkı. Logos Tıp Yayıncılığı-Yayıncılık Tic. A.Ş, İstanbul. 2013
11. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med, 2000; 342:836- 843
12. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 983-986
13. Freidman M, Van den Bovenkamp G. The pathogenesis of a coronary thrombus. Am J Pathol 1966; 48: 19-31
14. Montecucco F, Steffens S, Mach F. The immune response is involved in atherosclerotic plaque calcification: could the RANKL/RANK/OPG system be a marker of plaque instability?. Clin Dev Immunol 2007;2007:75805
15. Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews 3.baskı, 2007.
16. Haddad JG. Vitamin D-solar rays, the Milky Way, or both?. N Engl J Med 1992; 326:1213.
17. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. J Am Acad Dermatol 2010; 62:929.e1.
18. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2130.
19. Henry HL, Norman AW. Studies on calciferol metabolism. IX. Renal 25-hydroxy-vitamin D3-1 hydroxylase. Involvement of cytochrome P-450 and other properties. J Biol Chem 1974; 249:7529.

20. Brown AJ. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:11.
21. Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, et al. Evidence that both 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24-hydroxylated D₃ enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem* 2006; 99:922
22. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26
23. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *The New England Journal Of Medicine*. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266
24. Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2465
25. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*.2010;21:1427–1435.
26. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:429–435.
27. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117:4003–4008.
28. Seiler S, Reichart B, Roth D, et al. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3983–3989.
29. Morange PE, Tregouet DA, Godefroy T, et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor- α (TNF) and the TNF- α converting enzyme (TACE/ADAM17) genes in relation to cardiovascular mortality: the AtheroGene study. *The Journal of Molecular Medicine*. 2008;86:1153–1161
30. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.

31. Tsai, KS, Wahner HW, Offord KP, et al. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. *Calcif Tissue Int* 1987; 40:241
32. Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, et al. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274:1683
33. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:1026
34. Samelson EJ, Kiel DP, Broe EK, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 2004; 159:589–595
35. Vitamin D and cardiovascular disease risk Erin D. Michos and Michal L. Melamed: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:7–12
36. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70:2861-9
37. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002;94: 1867-75
38. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-94
39. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepany T, Kiss E, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6):1155–1157
40. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. 2010;. *Joint BoneSpine* 77:552–557

41. Aronson Y, Amital H, Shoenfeld Y (2007) Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 66(9):1137–1142
42. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al; (2008) Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 168:1340–1349
43. Kalkwarf HJ, Denburg MR, Strife CF, Zemel BS, Foerster DL, Wetzsteon RJ, Leonard MB (2012) Vitamin D deficiency is common in children and adolescents with chronic kidney disease. *Kidney Int* 81:690–697
44. Lautrette A, Li S, Alili R, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Natural Medicines*. 2005;11:867–874
45. Melenhorst WB, Visser L, Timmer A, et al. ADAM17 upregulation in human renal disease: a role in modulating TGF- α availability? *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2009;297:F781–F790
46. Gooz M. ADAM-17: the enzyme that does it all. *Critical Reviews In Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;45:146–169
47. Morange PE, Tregouet DA, Godefroy T, et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor- α (TNF) and the TNF- α converting enzyme (TACE/ADAM17) genes in relation to cardiovascular mortality: the AtheroGene study. *The Journal of Molecular Medicine*. 2008;86:1153–1161
48. Dusso A, Gonzalez EA, Martin KJ Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011, 25:647–655
49. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y, Bravo Y, Weisinger JR, Li YC, Rodriguez-Iturbe B (2008) Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 74:1394–1402

50. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK 2011 Vitamin D and prevention of cancer—ready for prime time? (perspective). *N Engl J Med* 364:1385–87
51. Krishnan AV, Feldman D Mechanisms of the anticancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011;51:311-336
52. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS 2007 Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 7:684–700
53. Tangpricha V, Spina C, Yao M, Chen TC, Wolfe MM, Holick MF 2005 Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *J Nutr* 135:2350–2354
54. International Agency for Research on Cancer 2008 Vitamin D and cancer—a report of the IARC working group on vitamin D. Lyon, France: World Health Organization Press
55. Helzlsouer KJ, VDPP Steering Committee 2010 Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 172:4–9
56. Clifford J. R, John S. A, Daniel D.B, Dennis M.B, Marie B.D , JoAnn E. M, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement: *Endocrine Reviews*, June 2012, 33(3):456–492
57. Schierbeck L.L, Rejnmark L, Tofteng C.L, Stilgren L, Eiken P, Køber L.M, and Jensen J.E.B : Vitamin D deficiency in postmenopausal, healthy women predicts increased cardiovascular events: a 16-year follow-up study: *European Journal of Endocrinology* (2012) 167 553–560
58. A. S. Dusso, A. J. Brown, and E. Slatopolsky, “Vitamin D,” *American Journal of Physiology*, vol. 289, no. 1, pp. F8–F28, 2005. S. Nagpal, S. Na, and R. Rathnachalam, “Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands,” *Endocrine Reviews*, vol. 26, no. 5, pp. 662–687, 2005

60. Chih-Chien Sung, Min-Tser Liao, Kuo-Cheng Lu, and Chia-Chao Wu, "Role of Vitamin D in Insulin Resistance," *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Volume 2012 (2012), Article ID 634195, 11 pages
61. M. R. Haussler, C. A. Haussler, L. Bartik et al., "Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention," *Nutrition Reviews*, vol. 66, no. 2, pp. S98–S112, 2008
62. Y. C. Li, "Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system," *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 88, no. 2, pp. 327–331, 2003.
63. M. F. Holick and T. C. Chen, "Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 87, no. 4, pp. 1080S–1086S, 2008
64. A. C. Ross, J. E. Manson, S. A. Abrams et al., "The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 1, pp. 53–58, 2011
65. J. Parker, O. Hashmi, D. Dutton et al., "Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and metaanalysis," *Maturitas*, vol. 65, no. 3, pp. 225–236, 2010
66. K. C. Chiu, A. Chu, V. L. W. Go, and M. F. Saad, "Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 79, no. 5, pp. 820–825, 2004.
67. G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani et al., "Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients," *Clinical Endocrinology*, vol. 65, no. 5, pp. 593–597, 2006.
68. V. V. Borkar, V. S. Devidayal, and A. K. Bhalla, "Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes," *Pediatric Diabetes*, vol. 11, no. 5, pp. 345–350, 2010.

69. T. Takiishi, C. Gysemans, R. Bouillon, and C. Mathieu, "Vitamin D and diabetes," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 39, no. 2, pp. 419–446, 2010
70. J. M. Gelfand, B. A. C. Cree, J. McElroy et al., "Vitamin D in African Americans with multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 76, no. 21, pp. 1824–1830, 2011
71. L. L. Ritterhouse, S. R. Crowe, T. B. Niewold et al., "Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 70, no. 9, pp. 1569–1574, 2011
72. M. F. McDermott, A. Ramachandran, B. W. Ogunkolade et al., "Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians," *Diabetologia*, vol. 40, no. 8, pp. 971–975, 1997.
73. T. J. Chang, H. H. Lei, J. I. Yeh et al., "Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population," *Clinical Endocrinology*, vol. 52, no. 5, pp. 575–580, 2000.
74. P. T. Liu, S. Stenger, H. Li et al., "Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response," *Science*, vol. 311, no. 5768, pp. 1770–1773, 2006.
- 75- A. Abdelsadik and A. Trad, "Toll-like receptors on the fork roads between innate and adaptive immunity," *Human Immunology*, vol. 72, no. 12, pp. 1188–1193, 2011.
76. C. Beaulieu, R. Kestekian, J. Havrankova, and M. Gascon- Barre, "Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo," *Diabetes*, vol. 42, no. 1, pp. 35–43, 1993
77. D. Teegarden and S. S. Donkin, "Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity," *Nutrition Research Reviews*, vol. 22, no. 1, pp. 82–92, 2009

78. A. M. Borissova, T. Tankova, G. Kirilov, L. Dakovska, and R. Kovacheva, "The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients," *International Journal of Clinical Practice*, vol. 57, no. 4, pp. 258–261, 2003.
79. O'Connell, T. D., Simpson, R. U., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of myocardial growth and c-myc levels in the rat heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995, 213, 59–65
80. Artaza, J. N., Norris, K. C., Vitamin D and the Cardiovascular System *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1515–1522, 2009
81. Xiang, G., Seki, T., Schuster, M. D., Witkowski, P. et al., Catalytic degradation of vitamin D up-regulated protein 1 mRNA enhances cardiomyocyte survival and prevents left ventricular remodeling after myocardial ischemia. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 39394–39402.
82. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS: Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 12: 2768– 2774, 2001
83. Nibbelink, K. A., Tishkoff, D. X., Hershey, S. D., Rahman, A., Simpson, R. U., 1,25(OH)₂Vitamin D3 actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J. Steroid Biochem. Mol.Biol.* 2007, 103, 533–537.
84. Wu, J., Garami, M., Cheng, T., Gardner, D. G., 1,25(OH)₂ Vitamin D3 and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J. Clin. Invest.* 1996, 97, 1577–1588
85. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK: Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 33: 73–81, 1999

86. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, et al: Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 16810–16815, 2007
87. Li, Q., Gardner, D. G., Negative regulation of the human atrial natriuretic peptide gene by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 4934–4939
88. Selles, J., Massheimer, V., Santillan, G., Marinssen, M. J., Boland, R., Effects of calcitriol and its analogues, calcipotriol (MC 903) and 20-epi-1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ (MC 1288), on calcium influx and DNA synthesis in cultured muscle cells. *Biochem. Pharmacol.* 1997, 53, 1807–14
89. Weber, K. T., Weglicki, W. B., Simpson, R. U., Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the adverse structural remodelling of myocardium. *Cardiovasc. Res.* 2009, 81, 500–508.
90. O’Connell, T. D., Weishaar, R. E., Simpson, R. U., Regulation of myosin isozyme expression by vitamin D₃ deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the rat heart. *Endocrinology* 1994, 134, 899–905
91. Rodriguez-Rodriguez E, Navia B, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM: Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. *Obesity (Silver Spring)* 2009, 17(4):778–782
92. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000, 72(3):690–93
93. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP: Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012, 20(7):1444–1448.
94. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C: 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008, 57(2):298–305

95. Alba G, Mònica B, Antoni R, Anna B, Daniel D.C, Fàtima S and Jordi S.S: Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study: *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:149
96. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229–238.
97. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008; 149:558–564
98. Wong MSK, Delansorne R, Man RYK, et al. Chronic treatment with vitamin D lowers arterial blood pressure and reduces endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299:H1226–H1234.
99. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension* 1999; 34:897–901.
100. Shan J, Resnick LM, Lewanczuk RZ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D as a cardiovascular hormone. Effects on calcium current and cytosolic free calcium in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1993; 6:983–88
101. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–238. [PubMed: 12122115]
102. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet Band blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
103. Norma C. Grandi, Lutz P. Breitling, Hermann Brenner Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies: *Preventive Medicine* 51 (2010) 228–233

104. Kamran M, Zahra A, Saeed Y, Shahla M, Mohammad A,, Bitra O and Mohammad A: The Prevalence and Prognostic Role of Vitamin D Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Single Centre Study in South-West of Iran: *Heart, Lung and Circulation* 2012;xxx:1–6
- 105- Norma Christine Grandi, Lutz Philipp Breitling, Carla Yvonne Vossen et al: Serum vitamin D and risk of secondary cardiovascular disease events in patients with stable coronary heart disease: *Am Heart J* 2010;159:1044-51
106. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, Li X, Gardner DG, Li YC. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E125–E132
107. Rajat D, Ronit K, Michael G. S, Nona S, Bruce M. P, Mark J. S, Linda F. F, Michel C, et al Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Sudden Cardiac Death Results From the Cardiovascular Health Study: Hypertension. 2011;58:1021-1028
- 108- Giovannucci E, Liu Y, , W. Hollis B and Rimm E.B A Prospective Study of 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men: *Arch Intern Med.* 2008 June 9; 168(11): 1174–1180.
109. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney **RP**. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586–1591.
110. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008; 102:1540–1544
111. Manish P. P, Xiaohua H, Mouneer A.O,Jan L.B, Harvey W.K Vitamin D May Not Improve Lipid Levels A Serial Clinical Laboratory Data Study, *Circulation.* 2012;126:270-277

112. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:1457–1464
113. Perez-Castrillon JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernandez G, Duenas A. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 2007;99:903–905
114. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110:738–743
115. Jared P. R, Denise v.M, Erin D. M, Edgar R. M, Lawrence J.A, Maria R.A, and Elizabeth B-C Serum Vitamin D, Parathyroid Hormone Levels, and Carotid Atherosclerosis:: Atherosclerosis. 2009 December ;207(2): 585–90
116. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6): 1179–1185.
117. GT Chua, YC Chan, SW Cheng; Vitamin D status and peripheral arterial disease: evidence so far: *Vascular Health and Risk Management* 2011;7 671–675
118. Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, Warburton EA. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke.* 2006;37:243-45
119. Stefan Pilz, Harald Dobnig, Joachim E. Fischer, Britta Wellnitz, Ursula Seelhorst, Bernhard O. , Boehm and Winfried März; Low Vitamin D Levels Predict Stroke in Patients Referred to Coronary Angiography; *Stroke.* 2008;39:2611-2613
120. Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews 3.baskı, 2007 121.Jiang B, Morimoto S, Yang J, Niinoabu T, Fukuo K, Ogihara T. ExpressionOf parathyroid hormone/parathyroid hormone-related proteinreceptorin

vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31 Suppl 1:S142–4

122. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: a review. *Eur Heart J* 2004;25:1776–87.
123. Ogino K, Burkhoff D, Bilezikian JP. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology* 1995;136:3024–30
124. Kalinowski L, Dobrucki LW, Malinski T. Nitric oxide as a second Messenger in parathyroid hormone-related protein signaling. *J Endocrinol.* 2001;170:433–40.
125. Pang PK, Yang MC, Shew R, Tenner Jr TE. The vasorelaxant action of parathyroid hormone fragments on isolated rat tail artery. *Blood Vessels.* 1985;22:57–64.
126. Fliser D, Franek E, Fode P, et al. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol Dial Transplant.*1997;12:933–8.
127. Daly C. Is early chronic kidney disease an important risk factor for cardiovascular disease? A background paper prepared for the UK consensus conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Sep;22 Suppl 9:ix19-25
128. Michiel Rienstra, Steven A. Lubitz, Michael L. Zhang, Rebecca R. Cooper, BA Patrick T. Ellinor, Elevation of Parathyroid Hormone Levels in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*; Vol. 57, No. 25, 2011
129. Neunteufl T, Katzenschlager R, Abela C, Kostner K, Niederle B, Weidinger F, et al. Impairment of endothelium-independent vasodilatation in patients with hypercalcemia. *Cardiovasc Res* 1998; 40:396–401.

130. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999; 50:321–328.
131. Rostand SG, Druke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383–392.
132. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3515–3519.
133. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006;36 [Suppl. 2]: 51–62
134. Kurz P, Monier Faugere MC, Bognar B et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 855–861
135. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:227-44.
136. Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:177-83.
137. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4:381-6.
138. Sobotova D, Zharfbin A, Svojanovsky J, Nedbalkova M. Hypertension in hemodialyzed uremic patients. *Vnitr Lek. Czech*. 1999;45:641-4.
139. Baradaran A, Nasri H. Correlation of serum parathormone with hypertension in chronic renal failure patients treated with hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2005;16:288-92.

140. Pizzarelli F, Fabrizi F, Postorino M, Curatola G, Zoccali C, Maggiore Q. Parathyroidectomy and blood pressure in hemodialysis patients. *Nephron*. 1993;63:384-9.
141. 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;65:593–7.
142. Jared P. R, Denise v.M,Erin D. M,Edgar R. M,Lawrence J. A, Maria R.A, Elizabeth B-C: Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis, *Atherosclerosis* 207 (2009) 585–590
143. Kumar S, Olukoga AO, Gordon C et al; Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40:47–53
144. Baykan M, Erem C, Erdogan T, Hacıhasanoglu A, Gedikli Ö, Kiris A, Kucukosmanoglu M: Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism, *Int J Cardiovasc Imaging* (2007) 23:323–328
145. Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S (1995) Mortality of untreated primary hyperparathyroidism-a nontraditional indication for parathyroid surgery? *Am J Med* 99:577–578
146. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K et al, Impaired flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res* 2000;47:813–818
147. Khouzam RN, Dishom DA, Farah V, Flax SD, Carbone LD, Weber KT. Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. *Am J Med Sci* 2006;331:30–34
148. Schierbeck L.L , Jensen T.S, Bang U, Jensen G, Køber L, and Jensen J.E.B. Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause

mortality in heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2011) 13, 626–632

149. Altay H, Zorlu A , Binici S , Bilgi M , Yilmaz M.B, Colkesen Y , Erol T, Muderrisoglu H ; Relation of Serum Parathyroid Hormone Level to Severity of Heart Failure. *Am J Cardiol* 2012;109:252–256
150. Elena Kamychevaa, Johan Sundsfjordb and Rolf Jordea: Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study: *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab* 11: 69–74
151. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765-71
152. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990; 14: 829–836
153. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al; Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998; 2: 115–22
154. Hagström E, Hellman P, Larsson T.E, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J et al: Plasma Parathyroid Hormone and the Risk of Cardiovascular Mortality in the Community, *Circulation*. 2009;119:2765-2771
155. Stefan P, Andreas T, Christiane D, Eberhard R, Bernhard O. B, Tanja B. G, and Winfried M: Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography: *European Heart Journal* (2010) 31, 1591–1598
156. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986;2: 360–70
157. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, van Dam RM. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood

pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med* 2007;261:558–565.

158. Norma Christine Grandi, Lutz Philipp Breitling, Harry Hahmann, Bernd Wu¨sten, Winfried Marz et al. Serum parathyroid hormone and risk of adverse outcomes in patients with stable coronary heart disease: *Heart* 2011;97:1215e1221
159. McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. Can moderate elevations of parathyroid hormone acutely increase risk for ischemic cardiac arrhythmias? *Med Hypotheses* 2009;72: 581–583.
160. Hara M, Liu YM, Zhen L, Cohen IS, Yu H, Danilo P Jr, Ogino K, Bilezikian JP, Rosen MR. Positive chronotropic actions of parathyroid hormone and parathyroid-hormone-related peptide are associated with increases in the current, $I(f)$, and the slope of the pacemaker potential. *Circulation* 1997;96:3704–3709
161. Joborn H, Lundin L, Hvarfner A, Johansson G, Wide L, Ljunghall S. Serum electrolytes and parathyroid hormone in patients in a coronary care unit. *J Intern Med* 1989;225:9-14.
162. Ljunghall S, Lundin L, Hvarfner A, Joborn H, Wide L. Serum electrolytes and parathyroid hormone concentrations in acute myocardial infarction. *Exp Clin Endocrinol* 1986;88: 95-100
163. Gensini GG. Coronary arteriography: role in myocardial revascularization. *Postgrad Med* 1978;63(1):121- 8.
164. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983;51: 606
165. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2012 Feb 1;109(3):359-63

166. Argiles A: Blood pressure is correlated with vitamin D 3 serum levels in dialysis patients *Blood Purif* 2002; 20: 370–375
167. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010 Mar 2;152(5):307-14
168. Öztürk D, Çelebi Ö, Ulusoy F.V, Aydoğdu S: The relationship between serum parathormone levels and the severity of coronary artery disease: *Arch Turk Soc Cardiol* 2012; 40: 589-594
169. Devaraj S, Jialal G, Cook T, et al. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2011;43: 72-74.
170. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient-a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549-555.
171. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo controlled trial in older people. *Age Ageing* 2009;38: 606-609.
172. Rolf Jorde and Guri Grimnes: Vitamin D and Lipids: Do We Really Need More Studies?. *Circulation.* 2012;126:252-254
173. Zhao-Min Liu , Jean Woo 1, Sheng-Hui Wu and Suzanne C. Ho; The Role of Vitamin D in Blood Pressure, Endothelial and Renal Function in Postmenopausal Women; *Nutrients* 2013, 5, 2590-2610
174. Lips, P.; Duong, T.; Oleksik, A.; Black, D.; Cummings, S.; Cox, D.; Nickelsen, T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: Baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 1212–1221.

175. Baz-Hecht, M.; Goldfine, A.B. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010, 17, 113–119.
176. Dawson-Hughes, B.; Mithal, A.; Bonjour, J.P.; Boonen, S.; Burckhardt, P.; Fuleihan, G.E, et al. N. Iof position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos. Int.* 2010, 21, 1151–1154.
177. Ross, A.C.; Manson, J.E.; Abrams, S.A.; Aloia, J.F.; Brannon, P.M.; Clinton, S.K.; et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: What clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 53–58.
178. Dawson-Hughes, B.; Heaney, R.P.; Holick, M.F.; Lips, P.; Meunier, P.J.; Vieth, R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos. Int.* 2005, 16, 713–716
179. Fatih A., Burak A,Nuri K.,Mustafa D, Mustafa S,Onur U, et al. Serum Vitamin D Levels Are Independently Associated With Severity of Coronary Artery Disease: *J Investig Med* 2012;60: 869Y873
180. Zittermann A, Gummert JF, Borgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2011;17: 933–42
181. Annamari K., Paul K., Antti A., Harri R., Jukka M., Markku H., Olli I., and Antti R., et al;Vitamin D Status and the Risk of Cardiovascular Disease Death: *Am J Epidemiol* 2009;170:1032–1039
182. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB, et al; Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Nov;71(5):666-72
183. Philippe Autier, Mathieu Boniol, Cécile Pizot, Patrick Mullie. Vitamin D status and ill health: a systematic review [abstract]; *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* Pages 76 - 89, January 2014

184. Bolayır A. Serum IL-12/TGF- β 1 Oranının Ateroskleroz Yaygınlığı Üzerine Olan Etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2013.

8. ÖZET

SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN ANJİYOĞRAFİK OLARAK SAPTANMIŞ KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ VE YAYGINLIĞINDAKİ ROLU

Amaç:

İçinde bulunduğumuz yüzyılda kalp damar hastalıkları dünya genelinde halen önemli bir mortalite ve morbitide sebebidir. Her geçen gün giderek artan hasta sayısı sebebiyle hastalığın tanı, tedavi ve prognozuna etki eden yeni yöntemler geliştirilmektedir. D vitamini son 2 dekada bu konu içerisinde kendisine önemli bir yer bulmuştur.

Yöntem:

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Ağustos 2012 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında hemodinami laboratuvarında koroner anjiyografi endikasyonu konulan ve koroner anjiyografi yapılan toplam 746 (300 kadın, 460 erkek; min. 19, maks. yaş 87 ort. yaş: 60.44) hasta alındı. Hastalar; D vitamini düzeyine göre 20 ng/ml altında (n=602) grup 1 ve üstünde (n=144) grup 2 olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Aynı zamanda paratiroid hormon düzeyleri ölçüldü. Gruplar arasında, D vitamini ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki gensini skorlama sistemi ile değerlendirildi.

Bulgular:

Hastaların bazal karakteristikleri ve demografik özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların lipid profilleri arasında her iki grupta da anlamlı bir fark izlenmedi. LDL düzeyi birinci grupta $121,61 \pm 41,5$ mg/dl, ikinci grupta $118,29 \pm 40,6$ mg/dl olarak değerlendirildi ($p=0,668$). Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında önemli bir farklılık izlenmedi. Gruplar arasında koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan diyabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara kullanımı açısından fark saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların serum D vitamin düzeyi ortalaması $15,54 \pm 7,46$ ng/ml olarak bulundu. Serum D vitamini düzeyi grup 1’de $12,6 \pm 3,3$ ng/ml, grup 2’de $27,5 \pm 7,8$ ng/ml olarak saptandı. Kadın hastalarda ortalama D vitamini düzeyi $15,28 \pm 7,95$ ng/ml, erkek hastalara ait ortalama D vitamini düzeyi $16,43 \pm 8,09$ ng/ml olarak saptandı ($p=0,097$). Serum parathormon düzeyi ortalaması $43,5 \pm 28,82$ ng/ml olarak bulundu. Parathormon düzeyi grup 1’de $43,7 \pm 29,4$ pg/ml, grup 2’de $43,1 \pm 26,2$ pg/ml olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,826$). Tüm çalışma grubunda gensini skoru ortalaması $26,25 \pm 34,32$ olarak bulundu. D vitamini < 20 ng/ml olan grupta gensini skoru ortalama $26,4 \pm 35,7$, D vitamini > 20 ng/ml olan grupta $25,5 \pm 27,5$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,097$). %50’nin üzerinde darlığı sahip tıkalı koroner arter hastalığı olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0,110$). Akut koroner olay hikayesi olan hastalarda, akut koroner sendrom tipi ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0,534$).

Sonuç:

D vitamini düzeyi ile koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde parathormon düzeyleri ile koroner arter hastalığı ile ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkinliğinin değerlendirilmesi için çevresel ve bireysel özelliklerin benzer olduğu homojen gruplar arasında daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM VITAMIN D LEVELS AND ANGIOGRAPHIC SEVERITY AND EXTENT OF CORONARY ARTERY DISEASE

Purpose:

Cardiovascular disorders are still among the most significant cause of mortality and morbidity. Rapidly increased rate of effected population stimulates novel approaches on diagnosis and management. In the last two decades vitamin D has been the focus of interest as a causative factor for cardiovascular diseases.

Methods:

A total of 746 patients (300 women, 460 men, mean age 60.44; 19-87) in whom coronary angiography had been performed at Gazi University Cardiology Department between August 2012 and July 2013 were enrolled in this study. Serum vitamin D levels were measured and patients were grouped according their serum vitamin D levels (vitamin D <20ng/ml (n=602) group 1 versus >20ng/dl (n=144) group 2). Baseline characteristics and demographic features were comparable between groups. Serum parathyroid hormone was also measured. Gensini scoring system was used to evaluate the association between serum vitamin D levels and severity and extent of coronary artery disease.

Results:

There was no significant difference between lipid profiles; serum low density lipoprotein levels were $121,61 \pm 41,5$ mg/dl in the first group; whereas it was $118,29 \pm 40,6$ mg/dl in the other ($p=0,668$). Systolic and diastolic blood pressures, as well as coronary artery risk factors including diabetes mellitus, hypertension and smoking were also comparable. Mean serum vitamin D levels of all patient cohort was $15,54 \pm 7,46$ ng/ml. Group 1 and Group 2 had an average serum vitamin D levels of $12,6 \pm 3,3$ ng/ml and $27,5 \pm 7,8$ ng/ml, respectively. Mean vitamin D levels of men and women were $16,43 \pm 8,09$ ng/ml and $15,28 \pm 7,95$ ng/ml; respectively ($p=0,074$). Mean serum parathormon levels of all patient cohort was $43,5 \pm 28,82$ pg/ml; it was $43,7 \pm 29,4$ pg/ml for group 1, whereas it was $43,1 \pm 26,2$ pg/ml in group 2 and serum parathormon levels showed no statistically significant difference ($p=0,826$). Gensini score for all patients was $26,25 \pm 34,32$ (0-170,5). Patients with serum vitamin D levels <20 ng/dl had an average Gensini score of $26,4 \pm 35,7$; on the other hand Gensini score was $25,5 \pm 27,5$ in patients with serum vitamin D levels >20 ng/dl ($p=0,097$). There was no significant difference between patients with obstructive coronary artery disease (more than 50% decrease in diameter) ($p=0,110$). In patients with acute coronary syndrome, there was no significant difference between type of acute coronary syndrome and serum vitamin D levels ($p=0,534$).

Conclusion:

This study failed to demonstrate significant relationship between serum vitamin D levels, serum parathormon levels and the severity and extent of coronary artery disease. Further studies with more participation and homogenous groups with comparable individual and environmental features are needed to evaluate the association of serum vitamin D levels and cardiovascular diseases.

10. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-soyadı: Yakup Alsancak
Doğum tarihi ve yeri: 07/10/1984, Sivas
Görevi: Araştırma Görevlisi Doktor
Yazışma adresi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü, Beşevler, Ankara
Telefon: 0506 910 14 04
E-mail: yakupalsancak@yahoo.com

2. EĞİTİM

DERECE	ÜNİVERSİTE - FAKÜLTE	BİTİRME YILI
Lisans	Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya	2008
Y. Lisans		
Doktora/Tıpta Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü	2008 -

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ(YIL)	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2008 -	Araştırma Görevlisi	Kardiyoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

4. ÇALIŞMA ALANLARI

ÇALIŞMA ALANI/ALANLARI	ANAHTAR SÖZCÜKLER
İskemik Kalp hastalıkları, İnvaziv Kardiyoloji, Ekokardiografi, Kalp Kapak Hastalıkları	Koroner arter hastalığı, Kalp kapak hastalıkları

5. YAYIN BİLGİLERİ

1. Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: Meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies. Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, Kaya U, Sezenoz B. Catheter Cardiovasc Interv. 2013 Feb 14. PMID: 23412921
2. Saphenous vein graft aneurysm in a young patient with familial dyslipidemia. Kilic ID, Alihanoglu YI, Alsancak Y, Coşkun O, Emrehan B. Herz. 2013 Jan 23. PMID: 23338959
3. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in isolated coronary artery ectasia. Akyel A, Sahinarslan A, Kiziltunc E, Yıldız U, Alsancak Y, Akboga MK, Yayla C, Topal S, Bukan N, Ozdemir M. Can J Cardiol. 2011 Nov-Dec; PMID: 21920695
4. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. Tanindi A, Demirci U, Tacoy G, Buyukberber S, Alsancak Y, Coskun U, Yalcin R, Benekli M. Eur J Echocardiogr. 2011 Nov; 12(11): PMID: 21880609
5. Thirty-six years with the same prosthetic mitral valve. Akyel A, Alsancak Y, Olgun H, Özdemir M. Anadolu Kardiyol Derg. 2011 Aug; PMID: 21733782
6. Acute inferior myocardial infarction with low atrial rhythm due to propyphenazone: Kounis syndrome. Akyel A, Alsancak Y, Yayla Ç, Sahinarslan A, Özdemir M. Int J Cardiol. 2011 May 5; PMID: 20541820

Poster

1. Akyel A, Sahinarslan A, Kiziltunc E, Yıldız U, Alsancak Y, Akboga MK, Yayla C, Topal S, Bukan N, Ozdemir M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in isolated coronary artery ectasia. (27. TKD kongresi)
2. Yakup Alsancak, Gülten Taçoy, Mehmet Rıdvan Yalçın; Mitral Stenoz ile Birliktelik Gösteren Sol Atriyal Apendiks Stenozu (28. TKD kongresi)