

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

**OSTEOPENİ VEYA OSTEOPOROZLU
POSTMENAPOZAL KADINLARDA ENDOTEL
FONKSİYONU VE EKOKARDİYOĞRAFİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ÖZKAN AĞRALI

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE-2012

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

**OSTEOPENİ VEYA OSTEOPOROZLU
POSTMENAPOZAL KADINLARDA ENDOTEL
FONKSİYONU VE EKOKARDİYOĞRAFİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ÖZKAN AĞRALI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. MURAT TULMAÇ**

KIRIKKALE-2012

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Uzmanlık öğrencisinin adı: Dr. Özkan AĞRALI

Çalışmanın Başlığı: Osteopeni veya osteoporozlu postmenapozal kadınlarda bazal endotel fonksiyonları ve ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesi.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

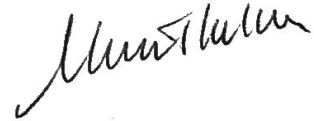
Tez Savunma Tarihi: 06.11.2012

İmza
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D.
Jüri Başkanı
Doç. Dr. Haksun EBİNÇ

İmza
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D.
Üye
Doç. Dr. Nesligül YILDIRIM



İmza
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D.
Üye
Yrd. Doç. Dr. Murat TULMAÇ



TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanmasında kıymetli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, sürekli desteğini yanımda hissettiğim saygıdeğer tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Murat TULMAÇ'a şükranlarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yetişmemde değerli katkıları olan kıymetli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Haksun EBİNÇ, olmak üzere, Doç. Dr. M. Tolga DOĞRU Yrd. Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK ve Doç. Dr. Nesligül YILDIRIM hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta Yrd. Doç. Dr. Elem İNAL olmak üzere Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı hocalarıma, hasta toplanması sürecindeki özverili desteklerinden dolayı Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı asistan arkadaşlarım, hemşire ve yardımcı personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık Eğitimim sırasında birlikte çalıştığım ve çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire ve hastane personelimize yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analiz çalışmalarında büyük bir özveri gösteren ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Ömer ŞAHİN'e ve yardımcıları için Uzm. Dr. Nurtaç ÖZER'e teşekkür ederim.

Beni sevgi ile büyütüp yetiştiren, desteklerini hep yanımda hissettiğim annem ve babama, kendisiyle gurur duyduğum ve hep duyacağım abim Dr. Ömer Birkan AĞRALI'ya teşekkür ederim.

Tanıştığımız günden beri beni her zaman destekleyen, hayatı benimle paylaşan, hayatıma güzellikler katan sevgili eşim Aytül AĞRALI'ya, mutluluk kaynağımız, canımdan çok sevdiğim kızım Elif Asya AĞRALI'ya çok teşekkür ediyorum, iyi ki varsınız.

Dr. Özkan AĞRALI

Kasım 2012

ÖZET

AĞRALI Ö. Osteopeni veya Osteoporozlu Postmenapozal Kadınlarda Endotel Fonksiyonları ve Ekokardiyografik Parametrelerin Değerlendirilmesi Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012.

Kardiyovasküler hastalıklar en sık mortalite nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan esas neden aterosklerozdur. Ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri olmayanlarda da kardiyovasküler olaylar görülebilmesi geleneksel risk faktörlerinin dışında başka risk faktörlerinin de olduğunu düşündürmektedir. Son zamanlarda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite artışıyla ilişkisine dair yayınlar, bu konuya ilgiyi arttırmıştır. D vitamini eksikliği sık olan osteopeni veya osteoporozlu postmenopozal kadınlarda endotel fonksiyonları ve ekokardiyografik parametreleri hem kontrol grubuyla hem de 8 hafta D vitamini takviyesi sonrasında karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza, DEXA sonucuna göre osteopeni veya osteoporoz tespit edilen ve 800-880 İÜ/gün aktif D vitamini takviyesi başlanması planlanan, ortalama yaşı 58.75 ± 6.24 yıl olan 40 hasta ve DEXA sonucu normal olan ortalama yaşı 56.10 ± 4.05 yıl olan 20 gönüllü dahil edildi. Tüm bireylere brakial arterden akıma bağlı genişleme (ABG) ölçümü ve transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Hasta grubuna tedavilerinden 8 hafta sonra aynı tetkikler tekrarlandı.

Hasta ve kontrol gruplarını karşılaştırdığımızda, gruplar yaş, vücut kitle indeksi ve eşlik eden hastalıklar yönünden benzer idi. Her iki grupta kan basıncı (KB), kalp hızı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), fraksiyonel kısalma (FK), sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), sol ventrikül çap ve hacimleri yönünden fark yoktu. Plazma 25(OH)D düzeyleri hasta grubunda daha düşük bulundu (hasta ve kontrol grupları sırasıyla 10.28 ± 5.93 ng/ml'ye 14.69 ± 7.60 ng/ml, $p=0.021$). Kalbin diyastolik fonksiyonlarının göstergesi olan Em_{ort} (sırasıyla 0.084 ± 0.019 m/s'ye 0.096 ± 0.016 m/s, $p=0.022$), Em/Am_{ort} (sırasıyla 0.79 ± 0.26 'ya 1.01 ± 0.26 , $p=0.004$), kalbin global fonksiyonlarının göstergesi olan MPI (sırasıyla

0.546±0.066'ya 0.442±0.051, p<0.001), DDMPİ_ort (sırasıyla 0.527±0.05'ye 0.433±0.049, p<0.001) ile sistolik miyokardiyal hareket hızı ortalama (Sm_ort) (sırasıyla 0.058±0.009 m/s'ye 0.066±0.009 m/s, p=0.007) ve ABG (sırasıyla 9.34±2.46'ya 16.91±3.88, p<0.001) kontrol grubunda daha iyi bulundu.

Hastaları 8 hafta D vitamini takviyesinden sonra değerlendirdiğimizde, SVEF, FK, sol ventrikül çap ve hacimlerinde istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmedi. Sol ventrikül septal duvar kalınlığında anlamlı azalma (tedavi öncesi ve tedavi sonrası sırasıyla, 1.03±0.14 cm'ye 0.96±0.13 cm, p=0.001) bulunsa da SVKİ açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların D vitamini takviyesi sonrasında plazma 25(OH)D düzeyleri anlamlı olarak arttı (sırasıyla 10.73±6.18 ng/ml'ye 22.14±10 ng/ml, p<0.001). E/A (sırasıyla 0.89±0.21'e 0.98±0.27, p=0.037), Em/Am_ort (sırasıyla 0.799±0.268'e 0.948±0.234, p<0.001), E/Em (sırasıyla 7.11±1.73'e 6.54±1.42, p=0.008), Em_ort (sırasıyla 0.084±0.019 m/s'ye 0.091±0.017 m/s, p<0.001), MPİ (sırasıyla 0.546±0.066'ya 0.471±0.058, p<0.001), DDMPİ_ort (sırasıyla 0.527±0.05'e 0.465±0.042, p<0.001) ve endotel fonksiyonlarının göstergesi olan ABG (sırasıyla 9.34±2.46'ya 14.16±3.29, p<0.001) ölçümünde anlamlı iyileşme gözlemlendi. Kalp hızında (sırasıyla 74.72±11.32 atım/dk'ya 69.55±10.56 atım/dk, p<0.001), sistolik (sırasıyla 130.87±20.87 mmHg'ye 120.75±19.39 mmHg, p<0.001) ve diyastolik (sırasıyla 79.12±10.91 mmHg'ye 74±12.77 mmHg, p<0.001) kan basıncında anlamlı azalma gözlemlendi.

Sonuç olarak, postmenapozal kadınlarda osteopeni veya osteoporoz endotel fonksiyonları ve kardiyak fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili olabilir. Osteoporotik ya da osteopenik hastalarda D vitamini takviyesi endotel fonksiyonları ve kardiyak fonksiyonlarda anlamlı iyileşme ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Akıma bağlı genişleme, ekokardiyografi, endotel fonksiyonu, miyokardiyal performans indeksi, osteoporoz, vitamin D

ABSTRACT

AĞRALI Ö. Evaluation of Endothelial Function and Echocardiographic Parameters in Postmenopausal Woman with Osteopenia or Osteoporosis, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Master Thesis, Kirikkale, 2012.

Cardiovascular disease is one of the most common causes of mortality. The main underlying cause of cardiovascular disease is atherosclerosis. Occurrence of cardiovascular events in people without traditional risk factors for atherosclerosis, suggests presence of risk factors other than traditional risk factors. Recently reports about the relationship of vitamin D deficiency with cardiovascular disease morbidity and mortality increased interest on this subject. We aimed to compare endothelial function and echocardiographic parameters of osteoporotic or osteopenic postmenopausal women, who are commonly vitamin D deficient, with matched volunteer controls and with themselves after 8 weeks of vitamin D supplementation therapy.

40 patients (mean age of 58.75 ± 6.24 years) with osteopenia or osteoporosis which is determined by DEXA to whom, 800-880 IU/day an active vitamin D supplementation therapy was planned, 20 controls (mean age of 56.10 ± 4.05 years) with normal DEXA were included. Flow mediated dilatation (FMD) measurements from brachial artery and transthorasic echocardiography of all individuals were done. The same tests were repeated to patient group 8 weeks later.

The patient and control groups were similar in terms of age, body mass index and comorbidities. Groups were similar in respect to blood pressure (BP), heart rate (HR), left ventricular ejection fraction (LVEF), fractional shortening (FS), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular diameters and volumes. Baseline plasma 25(OH)D levels were lower in the patient group than control group (10.28 ± 5.93 ng/ml vs 14.69 ± 7.60 ng/ml respectively, $p=0.021$). Em_mean (0.084 ± 0.019 m/s vs 0.096 ± 0.016 m/s respectively, $p=0.022$), Em/Am_mean (0.79 ± 0.26 vs 1.01 ± 0.26 respectively, $p=0.004$) as an indicator of diastolic function of heart, MPI (0.546 ± 0.066 vs 0.442 ± 0.051 respectively, $p<0.001$), $DDMPI_mean$

(0.527 ± 0.05 vs 0.433 ± 0.049 respectively, $p<0.001$) as an indicator of global function of heart and systolic myocardial motion velocity (Sm) (0.058 ± 0.009 m/s vs 0.066 ± 0.009 m/s respectively, $p=0.007$) and FMD (9.34 ± 2.46 vs 16.91 ± 3.88 respectively, $p<0.001$) of the control group were significantly better than patient group.

Patients were evaluated after 8 weeks of vitamin D supplementation, there was no statistically significant change in LVEF, FS, left ventricular diameters and volumes. A significant decrease in left ventricular septal wall thickness (before treatment and after treatment 1.03 ± 0.14 cm vs 0.96 ± 0.13 cm respectively, $p=0.001$), despite absence of significant difference in LVMI was observed. A significant increase in plasma 25(OH)D levels was observed after treatment (10.73 ± 6.18 ng/ml vs 22.14 ± 10 ng/ml respectively, $p<0.001$). E/A (0.89 ± 0.21 vs 0.98 ± 0.27 respectively, $p=0.037$), Em/Am_mean (0.799 ± 0.268 vs 0.948 ± 0.234 respectively, $p<0.001$), E/Em (7.11 ± 1.73 vs 6.54 ± 1.42 respectively, $p=0.008$), Em_mean (0.084 ± 0.019 m/s vs 0.091 ± 0.017 m/s respectively, $p<0.001$), MPI (0.546 ± 0.066 vs 0.471 ± 0.058 respectively, $p<0.001$), DDMPi_mean (0.527 ± 0.05 vs 0.465 ± 0.042 respectively, $p<0.001$) and FMD (9.34 ± 2.46 vs 14.16 ± 3.29 respectively, $p<0.001$) as an indicator of endothelial function was observed in a significant improvement. In heart rate (74.72 ± 11.32 beat/min vs 69.55 ± 10.56 beat/min respectively, $p<0.001$), systolic (130.87 ± 20.87 mmHg vs 120.75 ± 19.39 mmHg respectively, $p<0.001$) and diastolic (79.12 ± 10.91 mmHg vs 74 ± 12.77 mmHg respectively, $p<0.001$) blood pressure was observed in a significant decrease.

In conclusion, osteopenia or osteoporosis may contribute to deterioration of endothelial function and cardiac function in postmenopausal woman. Vitamin D supplementation was associated with significant improvement in endothelial function and cardiac function of osteopenic or osteoporotic patients.

Keywords: Flow mediated dilatation, endothelial function, echocardiography, myocardial performance index, osteoporosis, vitamin D

İÇİNDEKİLER

ONAY SAFYASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. D Vitamini	3
2.2. D Vitamininin Etki Mekanizması	4
2.3. D Vitamini Eksikliği ve Nedenleri	5
2.4. D Vitamini ve Osteoporoz	6
2.5. D Vitamini, Osteoporoz ve Kardiyovasküler Hastalık	7
2.6. Ekokardiyografi	10
2.6.1. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	10
2.6.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	10
2.6.3. Miyokard Performans İndeksi	11
2.7. Endotel Disfonksiyonunun Klinik Önemi	12
GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Hasta Seçimi	13
3.2. Çalışma Yöntemi	14
3.3. Ekokardiyografi	14
3.3.1. Konvansiyonel Ekokardiyografi	14
3.3.2. Doku Doppler Görüntüleme	16
3.4. Endotel işlevinin ölçümü	17
3.5. İstatistiksel İncelemeler	18
3.6. Etik Kurul Onayı	18
BULGULAR	19

4.1.Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri	19
4.1.1.Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri ve Karşılaştırılması	20
4.1.2.Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası genel özelliklerinin karşılaştırılması	21
4.2. Konvansiyonel Ekokardiyografi	24
4.2.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Konvansiyonel Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması	24
4.2.2.Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası konvansiyonel Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması	26
4.3. Doku Doppler Ekokardiyografi	28
4.3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Doku Doppler Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması	28
4.3.2. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Doku Doppler Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması	29
4.4. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	32
4.4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Akıma Bağlı Genişleme Değerlerinin Karşılaştırılması	32
4.4.2. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Akıma Bağlı Genişleme Değerlerinin Karşılaştırılması	32
4.5. Korelasyon Analizleri	33
4.5.1. Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Korelasyonları	33
4.5.2. Hastaların Tedavi Sonrası Korelasyonları	34
TARTIŞMA	36
SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

- 25(OH)D:** 25 Hidroksi Vitamin D
1,25(OH)2D: 1,25 Dihidroksi Vitamin D
A: Geç Diyastolik Zirve Akım Hızı
ABG: Akıma Bağlı Genişleme
ABGY: Akıma Bağlı Genişleme Yanıtı
ANP: Atrial Natriüretik Peptid
AT II: Anjiotensin II
BÇ: Bazal Çap
DBP: Vitamin D Bağlayıcı Protein
DEXA: Dual X-Ray Absorbsiyometre
DDMPİ: Doku Doppler Miyokard Performans İndeksi
DM: Diyabetes mellitus
E: Erken Diyastolik Zirve Akım Hızı
EDZ: E Hızı Deselerasyon Zamanı
FK: Fraksiyonel Kısalma
HT: Hipertansiyon
HPL: Hiperlipidemi
HPLC: High Performance Liquid Chromatography
İKZ: İzovolümetrik Kasılma Zamanı
İGZ: İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KB: Kan Basıncı
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar
Mİ: Miyokard Enfarktüsü
MMP: Matrix metalloproteinaz
MPI: Miyokard Performans İndeksi
NT-pro-BNP: N Terminal Pro B Type Natriüretik Peptid

PTH: Parathormon
PWDD: Pulsed Wave Doku Doppler
SVADK: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
SVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SVK: Sol Ventrikül Kitlesi
SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
SVSDK: Sol Ventrikül Septal Duvar Kalınlığı
SVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
SVO: Serebrovasküler olay
UVB: Ultraviole B
VDR: Vitamin D Reseptörü
VDRE: Vitamin D Cevap Elementleri
VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VYA: Vücut Yüzey Alanı
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

Tablo 1: Diyastolik disfonksiyonun derecelendirilmesi	11
Tablo 2: Osteoporoz tanısında WHO kriterleri	13
Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri	20
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun eşlik eden hastalıkları	21
Tablo 5: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası genel özellikleri	22
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi Parametreleri	25
Tablo 7: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası görece duvar kalınlığındaki değişim	26
Tablo 8: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri	27
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografi parametreleri	28
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun DDMPİ parametreleri	29
Tablo 11: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası doku Doppler ekokardiyografi parametreleri	30
Tablo 12: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası DDMPİ parametreleri	31
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunun akıma bağlı genişleme değerleri	32
Tablo 14: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası akıma bağlı genişleme değerleri	33

ŞEKİLLER

Şekil 1: Miyokard performans indeksi hesaplanmasının şematik gösterimi	15
Şekil 2: Doku Doppler görüntüleme	16
Şekil 3: Brakiyal arterden akıma bağlı genişleme ölçümü	18
Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunun dağılımı	19
Şekil 5: D vitamini düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	22
Şekil 6: Sistolik kan basıncının hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	23
Şekil 7: Diyastolik kan basıncının hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	23
Şekil.8: Kalp hızının hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	24
Şekil.9: Em/Am_ort değerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	30
Şekil.10: DDMPİ_ort değerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	31
Şekil.11: Akıma bağlı genişleme (ABG) değerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	33
Şekil 12. D vitamini düzeyleri ile diyastolik kan basıncı, kalp hızı, E/A, Em/Am_ort arasındaki korelasyon grafikleri	35

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), etiolojisinde aterosklerozun rol oynadığı ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır. Ateroskleroz sistemik bir hastalık olup dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Aterosklerozun klinik prezantasyonları içerisinde iskemik kalp hastalıkları dünya genelinde tüm ölüm oranları arasında en önde gelenidir. TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde 2008 yılı itibari ile 3.1 milyon koroner arter hastası olduğu ve bu rakamda her yıl yaklaşık 200 bin artış olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde her yıl yaklaşık 90.000 kişi ilk koroner olay nedeniyle kaybedilmektedir [1]. Dolayısıyla KAH toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunu olmanın yanı sıra, pahalı tanı ve tedavi yöntemleri gerektirmesi nedeniyle de bir sosyoekonomik problemdir.

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik karmaşıklığa rağmen, ateroskleroz kısmen önlenabilir bir hastalıktır ve aterosklerotik risk faktörlerinin uygun yaklaşımlarla modifikasyonu koroner aterosklerozda regresyona yol açabileceği öne sürülmüştür [2]. Dolayısıyla, toplum sağlığı yönünden KAH'na etki eden faktörlerin bilinmesi ve düzeltilmesi daha da önem kazanmıştır. Ancak, geleneksel risk faktörleri nedeniyle yüksek riskli kabul edilenlerin gelecekteki miyokard infarktüslerinin ancak üçte biri olduğu bildirilmiştir [3]. Bu nedenle geleneksel risk faktörlerinin yanında başka etiyolojik faktörlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) azalmış postmenapozal kadınlarda kardiyovasküler mortalitenin arttığını bildirmiştir [4]. Son Framingham çalışmasında kadınlarda düşük kemik kütlesi koroner arter hastalığı ile korelasyon göstermiştir [5]. KMY'nin düşük olduğu hastalarda sık rastlanan bir bulgu olan D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür [6]. D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri bilinmekle birlikte bu etkinin hangi mekanizmalarla olduğu netleşmemiştir.

D vitamini reseptörleri, endotel hücreleri, miyositler, damar düz kas hücreleri de dahil olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır. Bir steroid hormon olan D vitamini, kalp yetmezliğinin gelişmesinde önemli rol oynayan birçok genin

ekspresyonunu etkiler [6]. D vitamini renin hormonunun üretimini baskılar. Böylece renin-anjiotensin-aldosteron sisteminde downregülasyon ile miyokard ve damarsal hipertrofik uyaranların modülasyonu üzerine doğrudan etkiye sahiptir. D vitamini reseptöründen yoksun olan farelerde renin-anjiotensin sistem aracılı istenmeyen kardiyak remodelling ve hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir. Kalpte D vitamini duyarlı reseptörler natriüretik peptitler gibi ciddi hipertrofik mediatörler ile ilişkili bulunmuştur [6]. Hücre çoğalması ve farklılaşmasını kontrol eden büyüme faktörleri ve inflamatuvar sitokinler ile sublinik aterosklerozun belirteçleri olan koroner kalsifikasyon ve intima-media kalınlığı ile ilişkilendirilmiştir [7].

Hipertansif popülasyonda D vitamini eksikliği ölümcül miyokard enfarktüsü (Mİ), ölümcül olmayan Mİ, iskemi, inme ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) insidansında artışla ilişkili bulunmuştur [8]. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda yapılan büyük kesitsel bir çalışmada, D vitamini eksikliği, kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon ve ani kardiyak ölüm insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur [6].

Endotel fonksiyonunda bozulma koroner olayların bağımsız bir öngördürücüsüdür. Endotel disfonksiyonu ateroskleroza ya da risk faktörlerine eşlik ettiği gibi aterosklerotik lezyonun hem başlamasında hem de ilerlemesinde rol oynar. Brakiyal arter akıma bağlı genişleme yanıtı endotel hasarı ve disfonksiyonunu ortaya koyan noninvaziv bir tetkiktir [9, 10].

D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza neden olabileceği ve D vitamini eksikliği olan hastalarda başlanan D vitamini takviyesinin endotel fonksiyonlarında iyileşme sağladığı birkaç çalışmada gösterilmiştir [7, 11-13]. D vitamini tedavisinin ekokardiyografik parametrelere etkisini değerlendiren yeterli klinik çalışma yoktur. Bu çalışmada amacımız D vitamini eksikliğinin sıklıkla eşlik ettiği bir grup olan osteopeni veya osteoporozlu postmenapozal kadınları, sağlıklı postmenapozal kadınlarla ve yeni tanı konulduktan itibaren başlanan D vitamini takviyesinden 8 hafta sonra endotel fonksiyonları ve ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

D vitamini steroid yapılı bir hormondur. Ultraviyole B (UVB) ışınları aracılığıyla ciltten sentezlenmiş veya diyetle alınmış olan D vitamini öncüllerinin karaciğerde 25, böbrekte 1 alfa hidroksilasyonuyla biyolojik aktif formu 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂D]'ye dönüşmesiyle sentezlenir. Hücre çekirdeğinde reseptörlerine bağlanarak etkinliğini gösterir [14].

Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi olan vitamin D, serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH) ile sinerjik etki göstermekte ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır [15]. Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; Vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir [14].

Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. Aktif D vitaminin sentezi, metabolik kontrol altında, karaciğer ve böbrekte ardışık hidroksilasyonlarla olur; daha sonra kanla kalsiyum homeostazının düzenlendiği hedef dokulara taşınır [15].

Vitamin D eksikliği infant ve çocuklarda defektif kemik formasyonu ile karakterize olan riketse yol açar. Erişkinlerde ise osteoporozu tetikler ve şiddetlendirir, ayrıca ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır [16].

D vitamininin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir [16].

2.2. D Vitamininin Etki Mekanizması

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, D vitamininin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Vitamin D Bağlayıcı Protein (DBP)'e bağlanarak farklı hedef dokulara taşınır ve burada serbest formu hücrelerce alınarak spesifik bir nükleer transport proteine bağlanır. Vitamin D Reseptörü (VDR), steroid-retinoid-tiroid hormon-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörlerin nükleer reseptör süperfamilyasındandır. VDR'nin retinoik asit X reseptörü (RXR) ile etkileşerek oluşturduğu heterodimerik kompleks (RXR-VDR) vitamin D cevap elementleri (VDRE) denilen spesifik DNA sekanslarına bağlanır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reseptöre bağlandıktan sonra oluşturduğu yapısal değişiklik, hedef genlerin transkripsiyonunu uyaran çeşitli transkripsiyonel koaktivatörlerin ortama toplanmasını sağlar. Aktive olmuş VDR, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalin fosfataz üretimini uyarır, barsaklarda ise kalsiyum-bağlayıcı protein sentezini uyarır [15].

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin hedef dokularda non-nükleer etkileri de olabilir; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kalsiyumun ekstraselüler alandan intraselüler alana taşınmasını artırır. Ayrıca intraselüler kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize edebilir ve fosfatidilinositol metabolizmasını artırır. Barsaklarda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin net etkisi ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi, PTH'nın etkisi ile sinerjistikdir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin renal kalsiyum ve fosfor tutulumunda rolü halen net değildir [15].

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reseptörleri bu hormon için klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, paratiroidler, pankreas beta hücreleri, hipofiz, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır [15]. Bu hücrelerdeki fizyolojik fonksiyonu hala keşfedilmeyi beklemektedir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ fibroblastların ve keratinositlerin proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır, monositlerin interlökin IL1 üretmesini ve makrofaj ve osteoklast benzeri hücrelere diferansiyasyonunu indükler. Ayrıca, PTH üretimini ve yine T ve B hücrelerinden sırasıyla IL2 ve immunoglobulin üretimini inhibe eder. Ayrıca melanomlar, meme

karsinomları ve promyeloblastlardan kaynaklananları da içeren çeşitli tümör hücreleri de 1,25(OH)₂D reseptörlerine sahiptir. 1,25(OH)₂D reseptörü olan tümör hücre serileri, hormonal proliferasyon hızını azaltarak ve diferansiyasyonu artırarak cevap verirler. Kalsitriolün ve analogu olan kalsipotrienin antiproliferatif etkileri psöriazis tedavisinde kullanımlarına temel oluşturmaktadır [15].

2.3. D Vitamini Eksikliği ve Nedenleri

Dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonu ciltteki sentez ve vitamin D destekleri dahil diyetle alımın kombine katkısını yansıtır. Vitamin D seviyesi tespitinde serum 25(OH)D ölçümü en güvenilir olanıdır [17]. Biyolojik olarak en aktif vitamin D metaboliti olan 1,25(OH)₂D'nin bu amaçla kullanılmamasının birkaç sebebi vardır. Bunlar;

i. 1,25(OH)₂D'nin plazma seviyeleri sekonder hiperparatiroidizme bağlı hafif-orta osteomalazide normal veya yüksek olabilir.

ii. Plazma 25(OH)D seviyeleri 1,25(OH)₂D seviyelerinden 1000 kat daha fazladır.

iii. Kemik hücrelerini de içeren birçok periferel doku dolaşımdaki 25(OH)D'yi 1,25(OH)₂D'ye dönüştürme kapasitesine sahiptir ve böylece bölgesel ihtiyaçlar karşılanır [18].

Vitamin D eksikliği gelişimi açısından özellikle yaşlılar yetersiz gün ışığına maruziyet, deriden vitamin D sentez kapasitesinin azalması ve diyetle D vitaminin yetersiz alımı nedenleriyle risk altındadırlar [17].

İnsanlarda vitamin D'nin en önemli kaynağı güneş ışığı maruziyetidir. Solar UVB radyasyonun dünyaya ulaşmasını engelleyen ya da UVB radyasyonun deriye penetre olmasını engelleyen her durum D vitaminin deri sentezini etkilemektedir. Melanin UVB radyasyon absorpsiyonunu azaltır ve deri pigmentasyonu artmış kişilerde vitamin D3 sentezi önemli derecede azalmaktadır. Bu nedenle deri rengi koyu olan Afroamerikalıların derilerinde vitamin D sentezi %99 azalmıştır [16].

Yapılan çalışmalar çocukların ve yetişkinlerin %30-50'sinin vitamin D eksikliği riski taşıdıklarını göstermektedir. Yaşlanma, deride vitamin D'nin prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün azalmasıyla ilişkilidir. 70 yaşında bir kişi, genç yetişkin bir kişideki 7-dehidrokolesterolün yaklaşık %25'ine sahiptir, bu nedenle deride vitamin D3 sentez kapasitesi %75 azalmıştır. Güneş ışınlarının dünyaya geliş açısının D vitamininin sentezinde önemli rolü olduğu için insanların yaşadığı enlemin eksiklik üzerinde ciddi rolü vardır. Vitamin D yağda çözünür olduğundan, kolaylıkla yağ hücreleri tarafından depolanabilmektedir. Obezitenin vitamin D eksikliğiyle ilişkisi bulunmaktadır, bunun nedeni vücuttaki yağ havuzunda yüksek miktarda vitamin D sekestrasyonu ve bağırsak düzeyindeki emilim safhasında eksiklik olmasıdır. Ayrıca Antiepileptik, glikokortikoid kullanımı, malabsorbsiyona neden olan hastalıklar (çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi...), karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu vitamin D eksikliğine neden olan diğer yaygın nedenlerdir [16].

2.4. D Vitamini ve Osteoporoz

Primer osteoporozun başlıca iki nedeni postmenopozal ve senil osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Senil osteoporoz primer olarak 25(OH)D-1- α -hidroksilaz aktivitesinin azalması ile birlikte iken, postmenopozal osteoporozda hastalarda serum 1,25(OH)₂D düzeyinin orta derecede azaldığı ve birlikte barsaklardan kalsiyum emilimi azalmıştır. Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikroyapısal bozulması ile birlikte kemiğin kırılabilirliğinin artışı ile karakterize, ilerleyici ve sistemik iskelet hastalığı olarak tanımlanır. Risk altındaki osteoporozlu hastalarda gelecekte oluşabilecek kırıkların önlenmesi tedavi hedeflerinden biridir. Osteoporozlu hastaların yanı sıra osteopenili hastalarda da ciddi anlamda kırık riski vardır ve osteoporotik kırıkların önemli bir kısmı osteopenik grupta görülmektedir [19].

KMY'nin azalması ve sonuçta osteoporoz gelişmesi için, diğer faktörler göz önüne alındığında kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmış ve uygun dozda verilen kalsiyum ile birlikte D vitamininin

osteoporotik kırıkların tedavisi ve önlenmesinde etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir [19].

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin başarısı, hastanın tedaviye uyumu ile kısıtlanmaktadır. Bunun yanı sıra osteoporoz, hastanın ilaç tedavisi açısından sürekli kontrol edilmesini gerektiren bir hastalıktır. D vitamininin kalsiyum dengesini sağladığı ve kalsiyum absorpsiyonunu arttırdığı, trabeküler kemik volümünü arttırdığı ve postmenopozal fraktür oranını azalttığı bildirilmiştir [19, 20].

D vitamini eksikliği osteoporozlu postmenopozal kadınlarında sık rastlanmaktadır [21]. Osteoporozlu kişilerde D vitamini tedavisi kırılma riskini azaltmaktadır. Günde 800 IU vitamin D3 ve 1200 mg kalsiyum verilen 3270 Fransız yaşlı kadında yapılan bir çalışmada 3 yıl sonra kalça kırığı riskinde %43, nonvertebral kırık riskinde %32 azalma görülmüştür [20]. Günde 700 IU vitamin D3 ve 500 mg kalsiyum alan 65 yaş üstü 389 erkek ve kadında yapılan başka bir çalışmada vertabral kırık riskinde %58 oranında azalma görülmüştür. Nonvertebral ve kalça kırık riskini önleyen optimal vitamin D dozunu 700-800 IU vitamin D3/gün olarak önermişlerdir [20]. Yağ malabsorpsiyonu, obezite ya da D vitamini katabolizmasına ve yıkımına neden olan diğer durumların varlığında daha yüksek dozlara gereksinim duyulabilir.

2.5. D Vitamini, Osteoporoz ve Kardiyovasküler Hastalıklar

VDR'ler kalp kası, endotelyum, vasküler düz kas hücrelerinde bulunmaktadır ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkisi olabilir. Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini seviyeleri ile yüksek kan basıncı, koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyovasküler hastalık varlığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir [8].

D vitamini direkt ve indirekt etki ile kalp koruyucu etki oluşturmaktadır. D vitamini direkt etki ile kardiyomiyositlerde, vasküler düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde VDR ve CYP27B1 ekspresyonu sağlamakta, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve bu hücrelerde vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)

ekspresyonunu arttırmakta, kardiyomiyosit proliferasyonunu inhibe etmektedir [22]. D vitamininin indirekt kalp koruyucu etkileri belli mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Bunlar, renin aktivasyonunu inhibe ederek kan basıncı regülasyonu ve kardiyak hipertrofidan koruma, matrix metalloproteinaz 2 (MMP2) ve MMP9 yapımını azaltarak vasküler kalsifikasyon oluşumunu önleme, glisemik kontrol sağlama, proinflamatuvar sitokin supresyonu ve IL-10 düzeylerinde artışa yol açmakta ve sekonder hiperparatiroidizmi engelleyerek kalp koruyucu etki oluşturmaktadır [22].

D vitamini eksikliğinde HT ve KVH riskinde artış görülmektedir. Bir çalışmada UVB radyasyona 3 ay haftada 3 kere maruz kalan HT hastalarında 25(OH)D düzeylerinin yaklaşık olarak %180 oranında artışa, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerinde düşüş eşlik etmiştir [7, 16]. D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin daha az olduğu bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında %53 daha fazla geliştiği bilinmektedir. Bu bulguların güneş ışınlarının D vitamini yapımına etkisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [23]. Postmenapozal kadınların D vitamini ve kalsiyum (800 IU/gün vitamin D, 1200 mg/gün kalsiyum) takviyesinden 8 hafta sonra değerlendirildiği bir çalışmada sistolik kan basıncında %9.3 bir azalma gözlenmiştir [20]. Tip 2 DM hastalarında yapılan randomize, plasebo kontrollü bir araştırmada tek doz 100.000 IU D2 replasmanından 8 hafta sonra sistolik kan basıncında 14 mmHg'lik bir düşüş gözlemlenmiştir [12].

D vitamini renin-angiotensin sisteminde down-regulasyon yaparak, renin sentezini azaltmaktadır. Kalp kasına bağlanarak ANP (Atrial Natriüretik Peptid)' yi azaltmaktadır. D vitamini miyokard kontraktilesini arttırmaktadır. D vitamini eksikliğinin N-terminal pro-B-type natriüretik peptid (NT-pro-BNP) ile negatif korele olduğu ve artmış sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili bulunmuştur [6]. Epidemiyolojik çalışmalarda kalp yetmezliği hastalarında D vitamini eksikliği prevalansının %80 ila %96 olduğu ve D vitamini eksikliğinin ciddiyeti ile kalp yetmezliğinin ciddiyeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [24]. Hipertansif kobayların değerlendirildiği bir çalışmada 13 hafta süreyle aktif D vitamini verilenlerde, aktif D vitamini verilmeyenlere göre sol

ventrikül kitlesinin daha düşük, miyokard kollajen miktarı ve sol ventrikül çapının daha az olduğu gözlenmiştir [25]. Kalp yetmezliğinde D vitamini tedavisi ile fare modellerinde olumlu etkiler gösterilmiş olsa da henüz insan çalışmalarında benzer olumlu etki gösterilmemiştir. D vitamini tedavisinin sistolik kalp yetmezliğinden ziyade diyastolik veya hipertansiyonun indüklediği kalp yetmezliği hastalarında faydalı olabileceği düşünülmüştür [24].

Osteoporoz ve vasküler kalsifikasyon büyük ölçüde yaşlanma süreci ile ilişkilendirilmiştir. Ancak son çalışmalar arteriyel kalsifikasyonun oldukça düzenli bir süreç olduğunu, kemik döngüsü ile ilginç benzerlikleri ve yaştan bağımsız olabileceğini göstermiştir [26]. Ayrıca düşük KMY'nin iskemik inme ile ilişkili olduğu, yaşlı kadınlarda ilk inmenin muhtemel bir öngörücüsü olduğu bildirilmiştir [26]. Bir başka çalışmada, osteoporozun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak periferik arter hastalığı ile ilişkili olduğu, düşük KMY ile ayak bileği-kol indeksinin korele olduğu gösterilmiştir [26]. Düşük KMY'nin kadın popülasyonunda SVKİ'nin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir [26]. Postmenapozal kadınlarda osteoporoz varlığı, normal KMY olanlara kıyasla artmış arteriyel sertlik ile ilişkili bulunmuştur [27]. Postmenapozal kadınlarda gece kan basıncı düşüşü az olan nondipper grupta, gece kan basıncı düşüşü normal olan dipper gruba kıyasla KMY'nin anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur [28]. Yaşlı kadınlarda femur boynundaki kemik kaybı oranı ile yüksek kan basıncı düzeyleri arasında ilişki izlenmiştir [29]. Postmenapozal kadınlarda aortik kalsifikasyonun derecesi ile KMY arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [28]. Genel popülasyonda aktif serum D vitamini düzeyleri ile koroner kalsifikasyon arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir [30]. Osteoporozu olan postmenapozal kadınlarda, osteopeni ve normal kemik mineral yoğunluğu olanlara kıyasla anlamlı olarak endotel fonksiyonlarının bozulmuş olduğu görülmüştür [31]. Brakiyal arterden bakılan akıma bağlı genişleme (ABG) ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulunmuştur [32].

D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza neden olabileceği ve aortik kalsifikasyona yatkınlığı arttırdığı daha önce gösterilmiştir [7]. D vitamini düzeyi düşük olan Tip 2 diyabetik 34 hastada yapılan çift kör, plasebo

kontrollü, randomize çalışmada, D vitamini alan grupta, plasebo alan gruba göre 8 haftalık takip sonucunda brakial arterden bakılan akıma bağlı genişlemede anlamlı iyileşme izlenmiştir [12]. Fazla kilolu Afroamerikan 57 erişkinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada, D vitamini alan grupta, plasebo alan gruba göre 16 haftalık takip sonucunda vasküler endotelial fonksiyonlarda anlamlı iyileşme olduğu izlenmiştir [11]. Asemptomatik D vitamini eksikliği olan 46 hastada yapılan bir çalışmada, üç ay süreyle D vitamini alan grupta, kontrol grubuna göre brakial arterden bakılan akıma bağlı genişlemede anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür [13].

2.6. EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyografi, kalbin yapı ve fonksiyonları hakkında detaylı bilgi sağlanabilen, noninvaziv, kolay uygulanabilen, nisbeten ucuz bir yöntem olması nedeniyle kardiyoloji pratiğinde elektrokardiyografiden sonra en sık kullanılan tetkiktir.

2.6.1. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları M-mod, iki boyutlu ekokardiyografi, Doppler ve doku Doppler teknikleri kullanılarak değerlendirilir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma en sık kullanılan parametrelerdir. Doku Doppler ile sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan sistolik miyokardiyal hareket hızı (Sm) ile kalp kateterizasyonu ile elde edilen sistolik fonksiyon ölçümleri arasında güçlü korelasyon izlenmiştir [33].

2.6.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül kavitesinde genişleme, sol ventrikül hipertrofisi ve segmenter duvar hareket bozukluğu tespit edilmesi diyastolik fonksiyon bozukluğunu düşündürür. Mitral kapakta darlık veya yetmezlik olmayan hastalarda geniş sol atrium çapı, sol ventrikül doluş basıncında kronik bir artışı ve dolayısıyla diyastolik fonksiyon bozukluğunun belirtisi olabilmektedir [34, 35].

Diyastolik fonksiyonların Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde mitral kapakçık uç noktalarına yerleştirilen pulsed wave Doppler sample volumu ile elde edilen transmitral akım örneği kullanılır. Buradan elde edilen erken diyastolik zirve akım hızı (E), sol ventrikül hızlı doluş dönemini, geç diyastolik zirve akım hızı (A) atrium sistolünü gösterir. Sol ventrikül doluş basıncındaki artma ile E hızında ilerleyici bir azalma izlenir. Normal koşullarda sağlıklı bireylerde E/A oranı 1'den büyüktür ve bu oranda azalma diyastolik fonksiyonlarda bozulmanın göstergesi olarak kabul edilmektedir [34, 35].

Diyastolik fonksiyonların doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde mitral anulusa sample volume yerleştirilerek elde edilen Doppler kayıtları kullanılır. Sol ventrikül hızlı doluş dönemini gösteren Em hızı ve atrium sistolünü gösteren Am hızı ölçümlerinin değerlendirilmesi önemlidir. Normal koşullarda sağlıklı bireylerde Em hızı 8 cm/sn'den büyüktür ve bu oranda azalma diyastolik fonksiyonlarda bozulmanın göstergesi olarak kabul edilmektedir [34, 35].

Tablo.1. Diyastolik disfonksiyonun derecelendirilmesi [35]

	E/A	EDZ (ms)	İGZ (ms)	Em (cm/s)
Normal doluş	>1	160-240	70-90	≥ 10
Bozulmuş relaksasyon	<1	>240	>90	<8
Psödonormal patern	>1	160-200	<90	<8
Restriktif dolum	>2	<160	<70	Genellikle ≤ 5

(E: Erken diyastolik zirve akım hızı, A: Geç diyastolik zirve akım hızı, EDZ: E hızı deselerasyon zamanı, Em: Doku doppler diyastolik erken dolum hızı, İGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı)

2.6.3. Miyokard performans indeksi

Sistolik ve diyastolik performansın değerlendirilmesini sağlayan, birçok kalp hastalığında mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuş, prognostik olarak önemli katkılar sağlayan miyokard performans indeksi (MPI), özellikle doku Doppler ile değerlendirildiğinde ön yük, kalp hızı ve ventrikül yapısı gibi

faktörlerden etkilenmeyip, transtorasik ekokardiyografi ile mitral ve aortik akımlardan elde edilen Doppler traseleri ile kolayca hesaplanabilen bir parametredir [36]. MPI için sınır değer olarak 0.49 ve üzerindeki değerler belirlendiğinde sistolik ve diyastolik disfonksiyonun bir arada olduğu kardiyak disfonksiyon %96 duyarlılık ve %86 özgüllükle tespit edilmiştir [37].

2.7. Endotel Disfonksiyonunun Klinik Önemi

Endotel, vasküler hemostazın esas düzenleyicisi olup, vazomotor tonus, hemostaz ve tromboz, inflamatuvar yanıtlar, trombosit ve lökositlerin damar duvarı etkileşimi, damar geçirgenliğinin kontrolü gibi mekanizmalardan sorumlu olup vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, düz kas hücre proliferasyonu, migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu, trombogenez ve fibrinoliz arasındaki dengeyi sağlamaktadır [38]. Bu mekanizmalar arasındaki denge bozulursa endotel disfonksiyonu oluşur. Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik plağın, ultrasonografik ve anjiyografik tespiti öncesinde, aterosklerozun en erken belirleyicilerinden biri olarak düşünülmektedir [10].

Endotel fonksiyonu invaziv olarak koroner testlerle ve ön kol pletismografi yöntemiyle, noninvaziv olarak pozitron emisyon tomografisiyle ve ultrasonografik yöntem ile değerlendirilebilir. Ultrasonografik yöntem noninvaziv olması, kolay yapılabilmesi, tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği nedeniyle en popüler ve en sık kullanılan yöntemdir. Süperfisiyal femoral arter, radyal arter, axiller arter ve brakial arter üzerinden bakılabilir. Brakial arter en sık kullanılanıdır. Bu yöntemde ön kolda belirli süre iskemi oluşturulur ve iskeminin ortadan kaldırılmasıyla kan akımı ile oluşan postiskemik vazodilatasyon miktarı değerlendirilir. Normal olarak sağlıklı genç bireylerde vazodilatasyon üst koldan ölçüldüğünde >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6'dır [9]. Bu yöntemle ölçülen endotel fonksiyonları, invaziv koroner testlerle ve koroner aterosklerozun şiddeti ve yaygınlığı ile anlamlı olarak koreledir [10].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Kırıkkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, yapılan Dual X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) ölçümü ile osteopeni veya osteoporoz saptanan, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğince günde 800-880 IU vitamin D ve 1200 mg/gün kalsiyum takviyesi başlanması planlanan, 40 postmenopozal kadın hasta ve yapılan DEXA ölçümü sonrasında osteopeni veya osteoporoz saptanmayan 20 postmenopozal kadın, kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. DEXA ölçümleri postmenopozal hastalar için standardize edilmiş veriler sunduğu için hasta popülasyonu postmenopozal kadınlardan oluşturuldu. Daha önceden osteoporoz ya da osteopeni tanısı konmuş hastalar, erkekler, üreme çağındaki kadınlar, sinüs ritmi dışındaki hastalar, ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar ve sol ventrikül duvar hareket bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Çalışma öncesinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun onayı alındı. DEXA sonuçlarının değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanıldı (Tablo 1).

Tablo 2. Osteoporoz Tanısında WHO Kriterleri [39]

Normal	T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -1 standart deviasyona kadar olan kemik mineral yoğunluğu değerleri
Osteopeni	T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -1 ve -2.5 standart deviasyon arasında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri
Osteoporoz	T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -2.5 standart deviasyonun altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri
Ciddi Osteoporoz	T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -2.5 standart deviasyonun altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ve bir veya daha fazla osteoporotik kırık bulunması

(T skoru: Kemik kütlelerinin genç erişkin referans popülasyonunun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır).

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan 40 hasta ve 20 sağlıklı gönüllünün anamnezi alındı ve ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Yaklaşık 10 dk destekli oturur pozisyonda dinlendikten sonra her iki koldan, kolları kalp seviyesine getirilerek tansiyonları ölçüldü ve yüksek olan değer kan basıncı olarak kaydedildi ve EKG'leri çekildi. Kiloları sabah aç, hafifçe giyinmiş olarak, boyları da ayakkabılar çıkartılmış olarak ölçüldü. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kilo(kg) / boy²(metre) olarak hesaplandı ve kaydedildi. Bütün katılımcıların hem konvansiyonel hem de pulsed wave doku Doppler (PWDD) yöntemi aracılığıyla sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri bakılarak detaylı transtorasik ekokardiyografi incelemesi, brakial arterden akıma bağlı genişleme ile endotel fonksiyonlarına yönelik ölçümler yapıldı. Hastalara tedavilerinden 8 hafta sonra aynı işlemler tekrarlandı. 25(OH)D HPLC (high-performance liquid chromatography) yöntemiyle Shimadzu HPLC (Tokyo, Japan) cihazı kullanılarak ölçüldü.

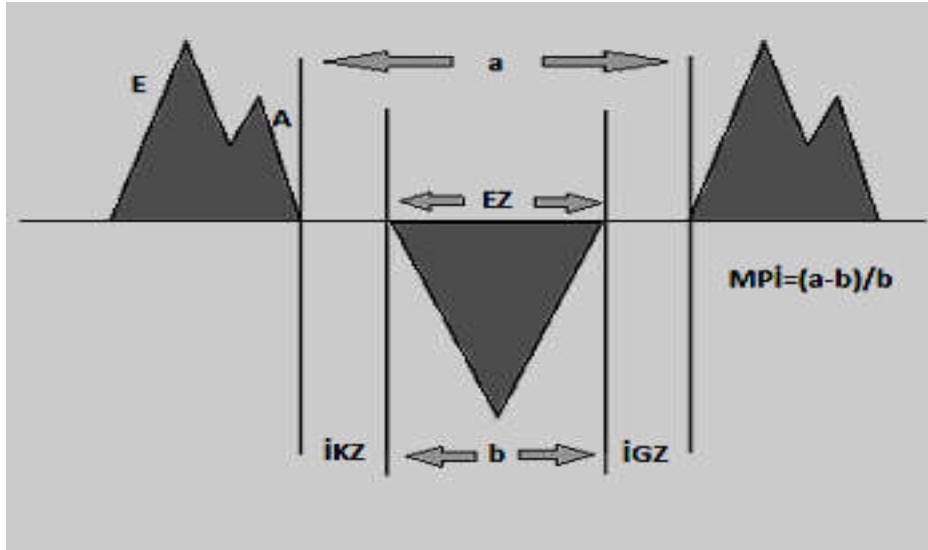
3.3. Ekokardiyografi

Ölçümler için General Electric Vivid S5 (GEMS Ultrasound, Tirat Carmel, Israel) ultrasonografi cihazı 3S-RS 1.5-3.6 MHz phased array transducer kullanıldı. Ekokardiyografi, EKG monitorizasyonu eşliğinde yapıldı. Konvansiyonel ekokardiyografi ve PWDD ölçümleri, sol lateral dekubit pozisyonda standart apikal 2-4 boşluk ve parasternal uzun-kısa aks görüntüleri kullanılarak elde edildi. Kayıtlar hastalar ekspiryumda nefeslerini tutarken alındı. Ölçümler, ardışık üç atımdan elde edilen değerlerin ortalaması olarak alındı. Tüm ekokardiyografik ölçümler tek bir hekim tarafından yapıldı. İlk analizden sonra 30 gün içinde kaydedilen görüntüler üzerinden tekrar ölçümler yapılarak gözlemcide değişkenlik (intraobserver variabilite) araştırıldı.

3.3.1. Konvansiyonel Ekokardiyografi

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri [40] doğrultusunda parasternal uzun aks görüntüleme, M-mod görüntüleme ile sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları (SVSSÇ ve SVDSÇ), anterior septum (SVSDK) ve arka duvar (SVADK) diyastolik kalınlıkları ölçülerek fraksiyonel kısalma (FK)

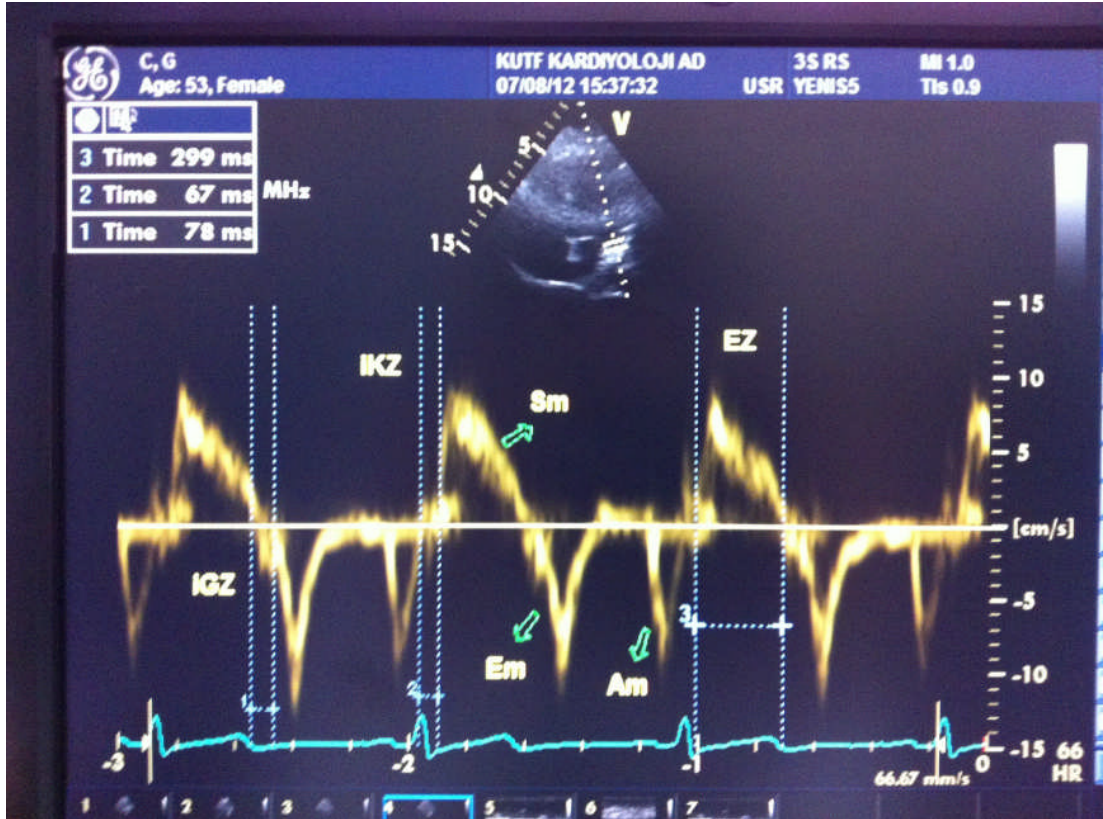
hesaplandı. Apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerinden SV hacimleri, Teicholz yöntemi kullanılarak parasternal uzun aks görüntülerden sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) hesaplandı. Devereux formülüne göre sol ventrikül kitlesi (SVK) hesaplandı (Devereux formülü: $1.04 ([SVDSÇ + SVADK + SVSDK]^3 - [SVDSÇ]^3) - 13,6 g$). SVK değeri vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplandı [41]. Apikal 4 boşluk görüntülemeye “pulsed wave Doppler sample volumu” mitral kapakçık uç noktalarına yerleştirilerek transmitral akım örneği kaydedildi. Erken diyastolik zirve akım hızı (E), geç diyastolik zirve akım hızı (A) ölçüldü. E hızı deselerasyon zamanı (EDZ) ve E/A oranları hesaplandı. A hızı sonu ve E hızı başlangıcı arasındaki süre (a) ölçüldü. Apikal uzun eksen görüntülerde “pulsed wave Doppler sample volumu” SV çıkış yolu akımına paralel olacak şekilde yerleştirildi. SV ejeksiyon zamanı (b) hesaplandı (Şekil 1). Elde edilen a ve b değerleriyle “a-b/b” formülü kullanılarak konvansiyonel miyokard performans indeksi (MPI) hesaplandı. Ayrıca, apikal 5 boşluk görüntüde sample volum, mitral ve aort kapaklar arasına yerleştirilerek İzovolümetrik kasılma zamanı (İKZ) ve İzovolümetrik gevşeme zamanı (İGZ) süreleri ölçüldü.



Şekil 1. Miyokard performans indeksinin elde edilmesinin şematik gösterimi. a: Mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı, b: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, İKZ: İzovolümetrik kasılma zamanı, İGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı

3.3.2. Doku Doppler Görüntüleme

Ölçümler için apikal 2 ve 4 boşluk görüntüleri kullanıldı. Pulse wave doku Doppler görüntüleri; septum, lateral, anterior, inferiyor mitral anülüse sample volüm yerleştirilerek elde edildi. Her bir segmentin Sm, Em, Am hızları ölçüldü. Her bir duvar için Em/Am ve mitral E/Em oranları hesaplandı. Her bir duvarın İKZ, EZ ve İGZ değerleri ölçüldü (Şekil 2). Tüm elde edilen bu değerler kullanılarak SV ortalama Sm hızı, Em/Am ve mitral E/Em değerleri hesaplandı. Her bir duvar için doku Doppler miyokard performans indeksi (DDMPİ), “(İKZ + İGZ)/ EZ” formülü kullanılarak hesaplandı. Dört duvarın ortalaması, SV DDMPİ_ort olarak verildi.

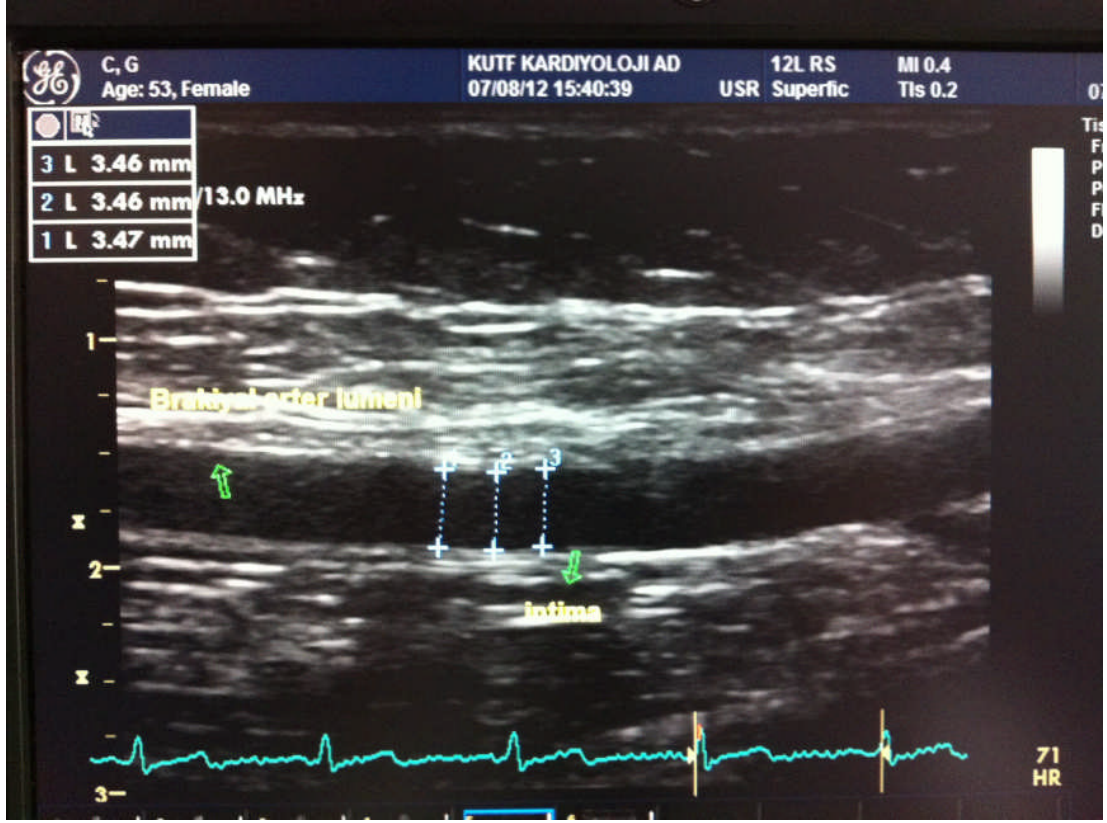


Şekil 2. Doku doppler görüntüleme

3.4. Endotel İşlevinin Ölçümü

Akıma bağlı genişleme (ABG), General Electric Vivid S5 (GEMS Ultrasound, Tirat Carmel, Israel) ultrasonografi cihazı 12L 12 MHz lineer array transducer kullanılarak brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. İşlem 21-23 °C oda sıcaklığında 8-12 saatlik bir açlık dönemi sonrası ve tetkik öncesinde 10 dk istirahat ettirilerek yapıldı. Olgulardan testten önceki 12 saat içerisinde sigara, alkollü ve kafeinli içecekleri içmemeleri istenildi.

ABG ölçümünden önce hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılarak brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossanın hemen üzerinde palpe edildi. Öncelikle, ultrasonografi probu sağ brakial arter hattı üzerine konularak, hat boyunca en iyi görüntünün elde edildiği bölgeden lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2D) görüntüleme için seçildi (Şekil 3). Brakial arter çapı EKG monitörizasyonu kullanılarak diyastol sonunda 3 kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması alınarak bazal çap (BÇ) olarak kaydedildi. Brakial arterde akım uyararı oluşturmak amacıyla tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümlerin kaydı yapıldıktan sonra brakial arter akımının tam olarak kesilmesi için; manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerindeki değere şişirilerek kan akımı kesildi. Manşon bu şekilde 5 dakika tutularak iskemi oluşturuldu. Daha sonra manşon indirilerek önceki görüntülerin alındığı brakial arterin aynı bölgesinden longitudinal planda 60 saniye sonrasında tekrar görüntüleri alındı. İki boyutlu görüntülerinden üç farklı ölçümün ortalaması alınarak akım sonrası brakial arter lümen çapı akım bağımlı genişleme yanıtı (ABGY) olarak kaydedildi. ABG, bazal damar çapına (BÇ) göre %(yüzde) artış olarak ifade edildi. ABG, $ABG\% = [(ABGY - BÇ) / BÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı. Tüm ABG ölçümleri aynı hekim (Ağralı) tarafından yapıldı. İlk analizden sonra 30 gün içinde kaydedilen görüntüler üzerinden tekrar ölçümler yapılarak gözlemcide değişkenlik (intraobserver variabilite) araştırıldı.



Şekil 3. Brakiyal arterden akıma bağlı genişleme ölçümü

3.5. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma (ortalama±SS) olarak kaydedildi. Parametrik veriler için bağımsız değişkenler arasındaki farklılıklar student's t test ile bağımlı değişkenler paired samples t test ile analiz edildi. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

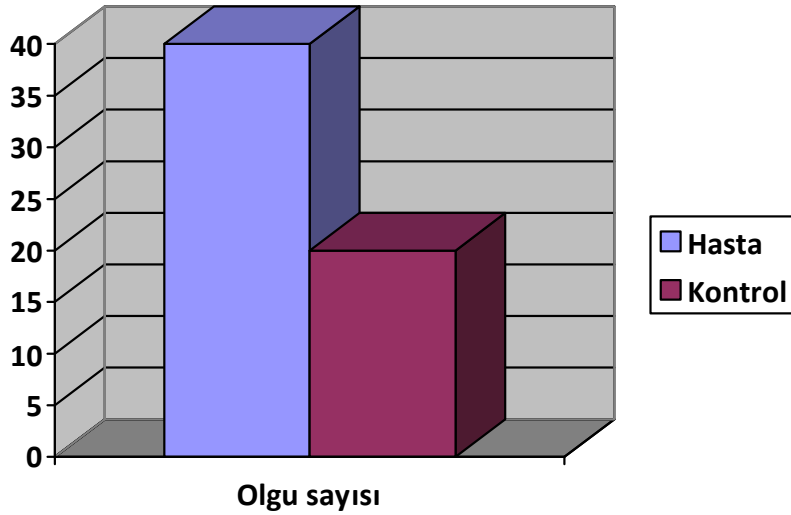
3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 10.05.2012 tarih ve 12/05 sayılı etik kurul onayı almıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza, DEXA sonucuna göre osteopeni veya osteoporoz tespit edilen ve 800-880 İÜ/gün aktif D vitamini ve 1200 mg/gün kalsiyum takviyesi başlanması planlanan 40 hasta ve DEXA sonucu normal olan 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi (Şekil 4). Hasta grubunun 19'unda (%47,5) femur boynu ve/veya lomber omurgada osteoporoz, 21'inde (%52,5) femur boynu ve/veya lomber omurgada osteopeni saptandı. Hasta grubundaki 40 gönüllünün hepsi 8 hafta sonraki tedavi sonrası kontrollerine geldiler. 3 hasta kendilerine önerilen tedavinin başında, 1 hasta ise 30 günlük tedavi sonrasında kullandıkları ilacı bırakmıştı. 4 hastanın hepsi gastrointestinal şikayetler nedeniyle ilaçlarını kesmiş ve ilaçlarını kestikten sonra şikayetleri gerilemişti. Diğer hastalar kullandıkları ilacı iyi tolere etti ve major bir yan etkiye rastlanmadı. Hasta grubunun takibi süresince kendi kullandıkları ilaçlarda değişiklik saptanmadı.



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun dağılımı

4.1.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri ve Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, vücut yüzel alanı (VYA), vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB), kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 25(OH)D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (hasta ve kontrol grupları sırasıyla 10.28 ± 5.93 ng/ml'ye 14.69 ± 7.60 ng/ml, $p=0.021$) (Tablo 2). Plazma 25(OH)D seviyesi hasta grubunun %57,7'inde 10 ng/ml'nin altında, %92,5'inde 20 ng/ml'nin altında, kontrol grubunun ise %30'unda 10 ng/ml'nin altında, %40'ında 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri

	HASTA (ORT±SS) N:40	KONTROL (ORT±SS) N:20	P*
YAŞ (YIL)	58.78±6.24	56.10±4.05	0.091
VYA (m²)	1.74±0.16	1.80±0.16	0.167
SİSTOLİK KB (mmHg)	130.87±20.87	123±9.23	0.114
DİYASTOLİK KB (mmHg)	79.12±10.91	77.50±6.38	0.542
KALP HIZI (atım/dk)	74.72±11.32	71.65±10.64	0.316
VKİ (kg/m²)	32.51±5.46	32.30±5.47	0.889
25(OH)D (ng/ml)	10.28±5.93	14.69±7.60	0.021

*Student's T test. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

(VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, KB: Kan basıncı, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma, 25(OH)D: 25 hidroksi vitamin D)

Hasta ve kontrol grubu arasında eşlik eden hastalıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo.4. Hasta ve kontrol grubunun eşlik eden hastalıkları

		HASTA	KONTROL	
		n, (%)	n, (%)	P*
KAH	var	3 (%7.5)	1 (%5)	0.714
DM	var	10 (%25)	5 (%25)	1.00
HT	var	21 (%52,5)	8 (%40)	0.361
HPL	var	15 (%37.5)	6 (%30)	0.566
SİGARA	var	1 (%2.5)	2 (%10)	0.209
SVO	var	1 (%2.5)	0 (%)	0.476

*Ki-kare. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

(KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, HPL: Hiperlipidemi, DM: Diyabetes mellitus, SVO: Serebrovasküler olay)

4.1.2. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası genel özelliklerinin karşılaştırılması

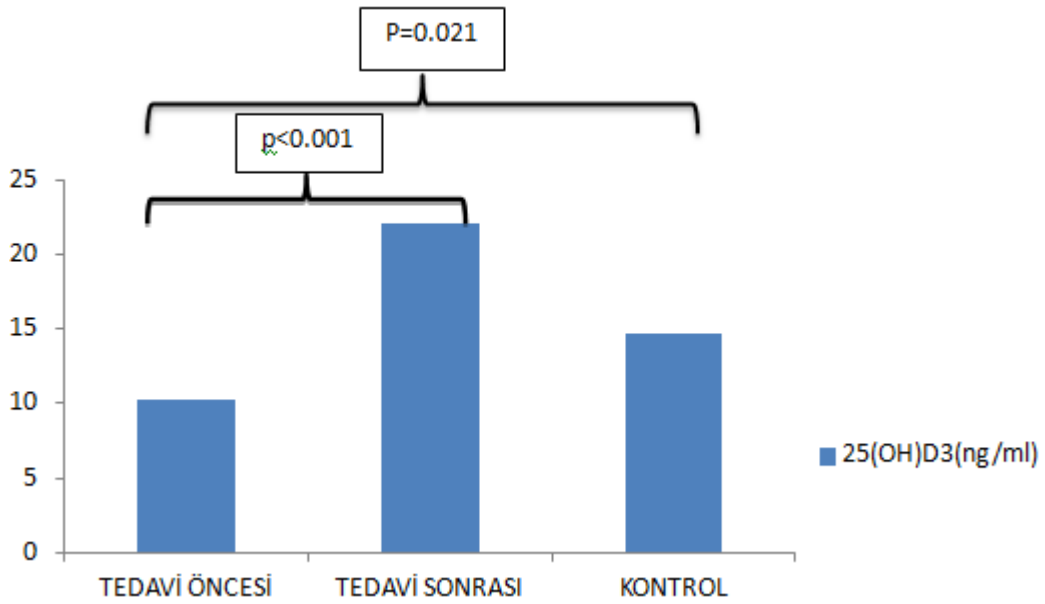
Hastalara tedavi başlanmadan önceki bazal değerleri ve 8 haftalık tedavi sonucundaki değerleri karşılaştırıldığında, VKİ, VYA'da istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmezken, plazma 25(OH)D (tedavi öncesi ve tedavi sonrası sırasıyla 10.73±6.18 ng/ml'ye 22.14±10 ng/ml, P<0.001), kalp hızı (sırasıyla 74.72±11.32 atım/dk'ya 69.55±10.56 atım/dk, p<0.001), sistolik KB (sırasıyla 130.87±20.87 mmHg'ye 120.75±19.39 mmHg, p<0.001), diyastolik KB (sırasıyla 79.12±10.91 mmHg'ye 74±12.77 mmHg, p<0.001) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklik izlendi (Tablo 4).

Tablo 5. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası genel özellikleri

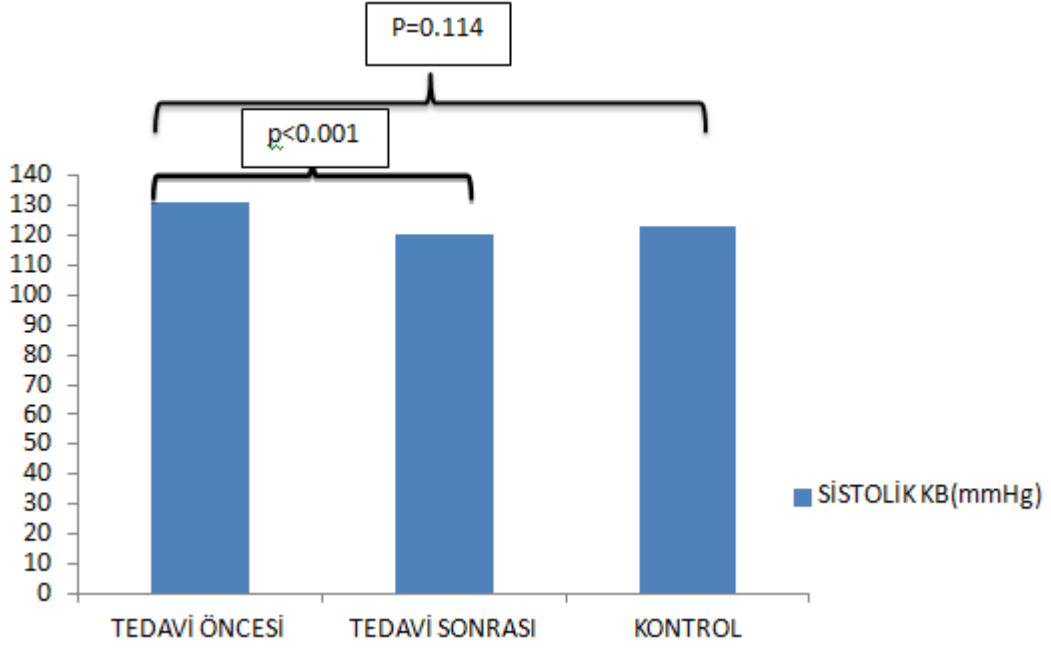
	TEDAVİ ÖNCESİ (ORT±SS)	TEDAVİ SONRASI (ORT±SS)	P*
VYA (m²)	1.74±0.16	1.74±0.16	1.000
VKİ (kg/m²)	32.51±5.46	32.53±5.45	0.797
SİSTOLİK KB (mmHg)	130.87±20.87	120.75±19.39	<0.001
DİYASTOLİK KB (mmHg)	79.12±10.91	74.00±12.77	<0.001
KALP HIZI (atım/dk)	74.72±11.32	69.55±10.56	<0.001
25(OH)D (ng/ml)	10.73±6.18	22.14±10.00	<0.001

*Paired sample T testi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

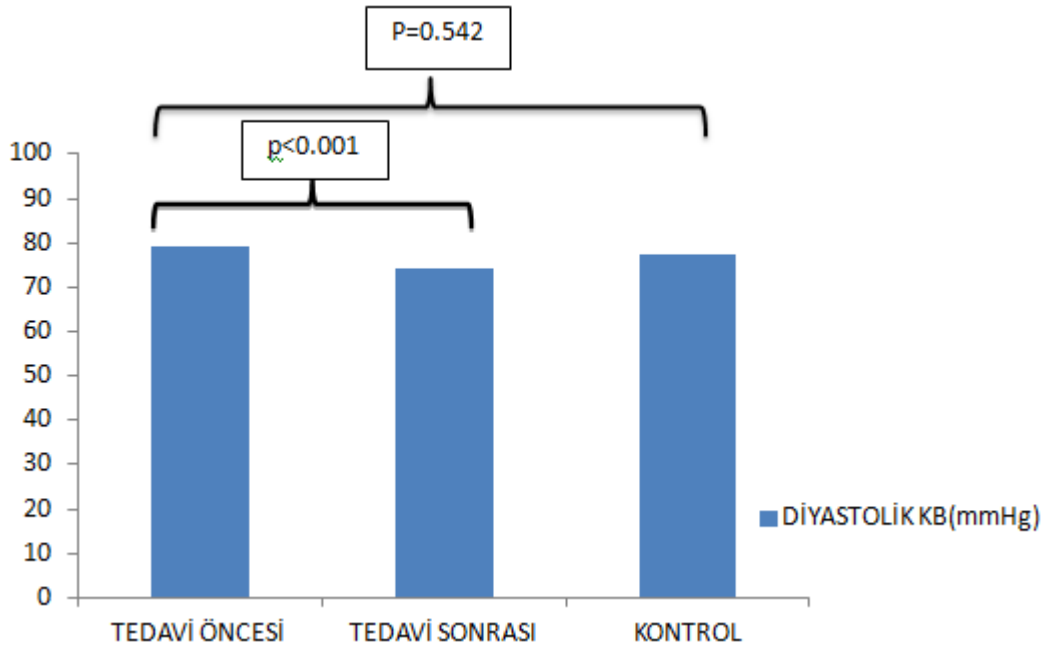
(VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, KB: Kan basıncı, 25(OH)D: 25 hidroksi vitamin D, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma)



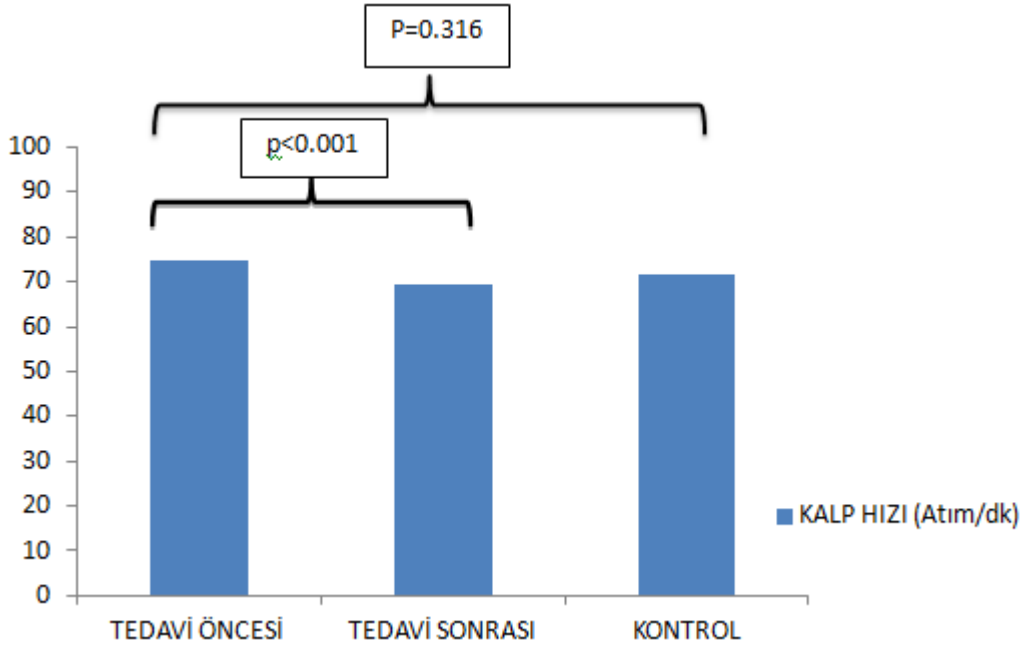
Şekil 5. D vitamini düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması



Şekil 6. Sistolik kan basıncının hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması



Şekil 7. Diyastolik kan basıncının hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması



Şekil 8. Kalp hızının hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

4.2. KONVANSİYONEL EKOKARDİYOGRAFI SONUÇLARI

4.2.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Konvansiyonel Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil ettiğimiz katılımcıların hiçbirinde ciddi kapak hastalığı ve ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu mevcut değildi. Hasta ve kontrol grubu arasında SVEF, FK, E hızı, A hızı, E/A, İKZ, SVK, SVKİ, sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVADK), sol ventrikül çapları ve hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Sol ventrikül septal duvar kalınlığı (SVSDK) (hasta ve kontrol grupları sırasıyla 1.03 ± 0.14 'e 0.93 ± 0.10 , $P=0.014$), MPI (sırasıyla 0.546 ± 0.066 'ya 0.442 ± 0.051 , $P < 0.001$), mitral E hızı deselasyon zamanı (EDZ) (sırasıyla 219.67 ± 26.94 'e 203.80 ± 19.23 , $P=0.022$), EZ (sırasıyla 281.87 ± 29.90 'a 313.10 ± 29.92 $P < 0.001$), İGZ (sırasıyla 94.60 ± 14.81 'e 82.60 ± 10.07 , $P=0.002$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı izlendi (Tablo 5)

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri

	HASTA (ORT±SS)	KONTROL (ORT±SS)	P*
SVEF (%)	62.72±4.29	64.45±3.94	0.137
FK (%)	33.95±5.46	35.35±2.97	0.107
MPI	0.546±0.066	0.442±0.051	<0.001
SVSDK (cm)	1.03±0.14	0.93±0.10	0.014
SVADK (cm)	1.01±0.13	0.94±0.10	0.05
SVDSÇ (cm)	4.69±0.49	4.92±0.39	0.072
SVSSÇ (cm)	3.10±0.36	3.18±0.27	0.371
SVSSH (ml)	38.95±10.74	40.95±8.21	0.468
SVDSH (ml)	103.95±25.41	115.10±20.59	0.094
E Hız (m/s)	0.66±0.14	0.66±0.10	0.989
A Hız (m/s)	0.75±0.13	0.68±0.14	0.061
E/A	0.89±0.21	1.01±0.26	0.058
EDZ (ms)	219.67±26.94	203.80±19.23	0.022
EZ (ms)	281.87±29.90	313.10±29.92	<0.001
İGZ (ms)	94.60±14.81	82.60±10.07	0.002
İKZ (ms)	60.60±13.28	56.60±13.78	0.282
SVK (g)	201.59±52.34	192.76±33.88	0.496
SVKİ (g/m²)	115,15±24.93	107.18±19.49	0.216

* Student's T test. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

(SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap,SVSSH: Sol ventrikül sistol sonu hacmi,SVDSH: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi,SVK: Sol ventrikül kitlesi,SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi,SVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu,FK: Fraksiyonel kısalmaİKZ: İzovolumetrik kasılma zamanı,İGZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı, EZ:Ejeksiyon zamanı,SVSDK: Sol ventrikül septal duvar kalınlığı,SVPDK: Sol ventrikül posteriyor duvar kalınlığı,EDZ: E deselerasyon zamanı,MPI: Miyokard performans indeksi, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma)

4.2.2. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırması

Hastalara tedavi başlanmadan önceki bazal değerleri ve 8 haftalık tedavi sonucundaki değerleri karşılaştırıldığında, SVEF, FK, SVDSÇ, SVSSÇ, SVDSH, SVSSH, SVADK, E Hızı, İKZ, SVK, SVKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık izlenmezken, (SVSDK+SVADK) / SVDSÇ formülüyle hesaplanan görece duvar kalınlığında anlamlı azalma izlendi (tedavi öncesi ve tedavi sonrası sırasıyla 0.441 ± 0.082 'ye 0.420 ± 0.057 , $P<0.001$) (Tablo 5). SVSDK (tedavi öncesi ve tedavi sonrası sırasıyla 1.03 ± 0.14 'e 0.96 ± 0.13 , $P=0.001$), MPİ (sırasıyla 0.546 ± 0.066 'ya 0.471 ± 0.058 , $P<0.001$), A Hızı (sırasıyla 0.75 ± 0.13 'e 0.71 ± 0.14 , $P=0.016$), E/A (sırasıyla 0.89 ± 0.21 'e 0.98 ± 0.27 , $P=0.037$), EDZ (sırasıyla 219.67 ± 26.94 'e 199.07 ± 16.49 , $P<0.001$), EZ (sırasıyla 281.87 ± 29.90 'a 298.72 ± 24.93 , $P=0.001$), İGZ (sırasıyla 94.60 ± 14.81 'e 84.20 ± 10.01 , $P<0.001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı izlendi (Tablo 6).

Tablo 7. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası görece duvar kalınlığındaki değişim

	TEDAVİ ÖNCESİ (ORT±SS)	TEDAVİ SONRASI (ORT±SS)	P*
Görece Duvar Kalınlığı	0.441 ± 0.082	0.420 ± 0.057	<0.001

*Paired sample T testi. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. (SVSDK: Sol ventrikül septal duvar kalınlığı, SVADK: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, Görece Duvar Kalınlığı: (SVSDK+SVADK) / SVDSÇ, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma)

Tablo 8. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ORT±SS)	TEDAVİ SONRASI (ORT±SS)	P*
SVEF (%)	62.72±4.29	63.57±3.75	0.202
FK (%)	33.95±3.18	34.50±2.73	0.269
MPİ	0.546±0.066	0.471±0.058	<0.001
SVSDK (cm)	1.03±0.14	0.96±0.13	0.001
SVADK (cm)	1.01±0.13	0.99±0.12	0.137
SVSSH (ml)	38.95±10.74	37.97±9.97	0.594
SVDSH (ml)	103.95±25.41	103.67±23.64	0.950
SVSSÇ (cm)	3.10±0.36	3.07±0.34	0.568
SVDSÇ (cm)	4.69±0.49	4.70±0.46	0.907
E Hız (m/s)	0.66±0.14	0.67±0.13	0.706
A Hız (m/s)	0.75±0.13	0.71±0.14	0.016
E/A	0.89±0.21	0.98±0.27	0.037
EDZ (ms)	219.67±26.94	199.07±16.49	<0.001
EZ (ms)	281.87±29.90	298.72±24.93	0.001
İGZ (ms)	94.60±14.81	84.20±10.01	<0.001
İKZ (ms)	60.60±13.28	57.40±12.49	0.087
SVK (g)	201.59±52.34	192.32±54.07	0.239
SVKİ (g/m ²)	115.15±24.93	110.29±29.66	0.275

*Paired sample T testi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. (SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSÇ: (Sol ventrikül sistol sonu çap,SVSSH: Sol ventrikül sistol sonu hacmi,SVDSH: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi,SVK: Sol ventrikül kütlesi,SVKİ: Sol ventrikül kütle indeksi,SVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu,FK: Fraksiyonel kısalmaİKZ: İzovolümetrik kasılma zamanı,İGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, EZ:Ejeksiyon zamanı,SVSDK: Sol ventrikül septal duvar kalınlığı,SVPDK: Sol ventrikül posteriyor duvar kalınlığı,EDZ: E deselerasyon zamanı,MPİ: Miyokard performans indeksi)

4.3. DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI

4.3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Doku Doppler Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül septal, lateral, anterior ve inferiyor duvarlarından yapılan doku Doppler ölçümlerimizde, E/Em_ort değeri açısından istatistiksel olarak anlamlılık izlenmezken, DDMPİ_ort (hasta ve kontrol grupları sırasıyla 0.527±0.050'ye 0.433±0.049, P<0.001), Em/Am_ort (sırasıyla 0.79±0.26'ya 1.01±0.26, P=0.004), Em_ort (sırasıyla 0.084±0.019'a, 0.096±0.016, P=0.022), Sm_ort (sırasıyla 0.058±0.009'a 0.066±0.009, P<0.001) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak izlendi (Tablo 7). Sol ventrikül duvarlarının ayrıntılı DDMPİ değerleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografi parametreleri

	HASTA (ORT±SS)	KONTROL (ORT±SS)	P*
E/Em_ort	7.11±1.73	6.30±1.52	0.080
Em/Am_ort	0.79±0.26	1.01±0.26	0.004
Em_ort (m/s)	0.084±0.019	0.096±0.016	0.022
Sm_ort (m/s)	0.058±0.009	0.066±0.009	0.007
DDMPİ_ort	0.527±0.050	0.433±0.049	<0.001

* Student's T test. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

(DDMPİ: Doku Doppler miyokard performans indeksi, Sm: Sistolik miyokardiyal hareket hızı, Em: Doku Doppler diyastolik erken dolum hızı, Am: Doku Doppler diyastolik geç dolum hızı, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma)

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun DDMPİ parametreleri

	HASTA (ORT±SS)	KONTROL (ORT±SS)	P*
Septal DDMPİ	0.544±0.072	0.452±0.055	<0.001
Lateral DDMPİ	0.508±0.050	0.411±0.056	<0.001
İnferiyor DDMPİ	0.509±0.056	0.423±0.050	<0.001
Anteriyor DDMPİ	0.546±0.056	0.442±0.055	<0.001

* Student's T test. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.
(DDMPİ: Doku Doppler miyokard performans indeksi, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma)

4.3.2. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Doku Doppler Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırması

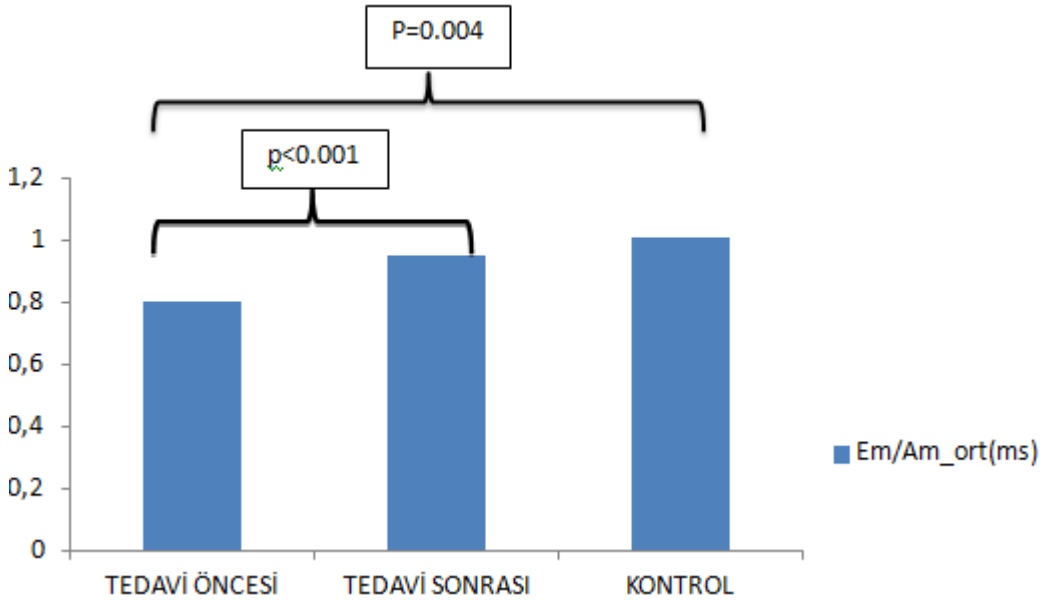
Hastalara tedavi başlanmadan önceki bazal değerleri ve 8 haftalık tedavi sonrasındaki sol ventrikül septal, lateral, anteriyor ve inferiyor duvarlarından yapılan doku Doppler ölçümlerimizde, Sm_ort değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmezken, E/Em_ort (tedavi öncesi ve tedavi sonrası sırasıyla 7.11±1.73'e 6.54±1.42, P=0.008), Em/Am_ort (sırasıyla 0.799±0.268'e 0.948±0.234, P<0.001), Em_ort (sırasıyla 0.084±0.019'a 0.091±0.017, P<0.001) ve DDMPİ_ort (sırasıyla 0.527±0.050'ye 0.465±0.042, P<0.001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlendi (Tablo 9). Sol ventrikül duvarlarının ayrıntılı DDMPİ değerlerindeki değişim Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası doku Doppler ekokardiyografi parametreleri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ORT±SS)	TEDAVİ SONRASI (ORT±SS)	P*
E/Em_ort	7.11±1.73	6.54±1.42	0.008
Em/Am_ort	0.799±0.268	0.948±0.234	<0.001
Em_ort (m/s)	0.084±0.019	0.091±0.017	<0.001
Sm_ort (m/s)	0.058±0.009	0.059±0.009	0.174
DDMPİ_ort	0.527±0.050	0.465±0.042	<0.001

*Paired sample T testi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

(DDMPİ: Doku Doppler miyokard performans indeksi, Sm: Sistolik miyokardiyal hareket hızı, Em: Doku Doppler diyastolik erken dolun hızı, Am: Doku Doppler diyastolik geç dolun hızı, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma)



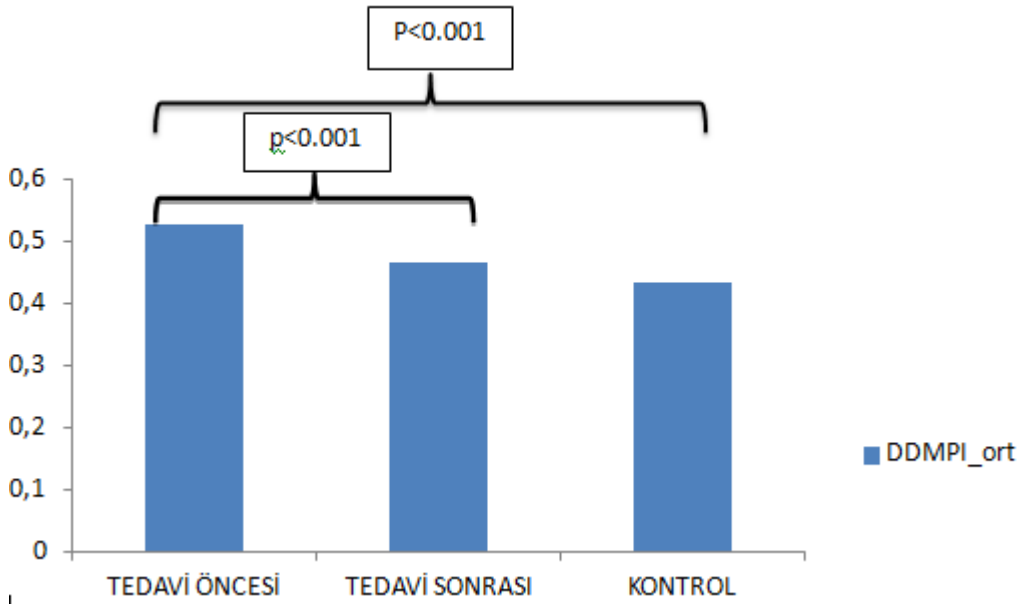
Şekil 9. Em/Am_ort değerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası DDMPI parametreleri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ORT±SS)	TEDAVİ SONRASI (ORT±SS)	P*
Septal DDMPI	0.5440.072	0.4750.046	<0.001
Lateral DDMPI	0.5080.050	0.4470.051	<0.001
İnferiyor DDMPI	0.5090.056	0.4490.045	<0.001
Anteriyor DDMPI	0.5460.056	0.4850.050	<0.001

*Paired sample T testi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

(DDMPI: Doku Doppler miyokard performans indeksi, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma)



Şekil 10. DDMPI_ort değerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

4.4. ENDOTEL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

4.4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Akıma Bağlı Genişleme Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun brakial arterden bakılan akıma bağlı genişleme değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla 9.34 ± 2.46 'ya 16.91 ± 3.88 , $P<0.001$) (Tablo 11).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun akıma bağlı genişleme değerleri

	HASTA (ORT\pmSS)	KONTROL (ORT\pmSS)	P*
ABG (%)	9.34 ± 2.46	16.91 ± 3.88	<0.001

* Student's T test. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.
(ABG: Akıma bağlı genişleme, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma)

4.4.2. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Akıma Bağlı Genişleme Değerlerinin Karşılaştırılması

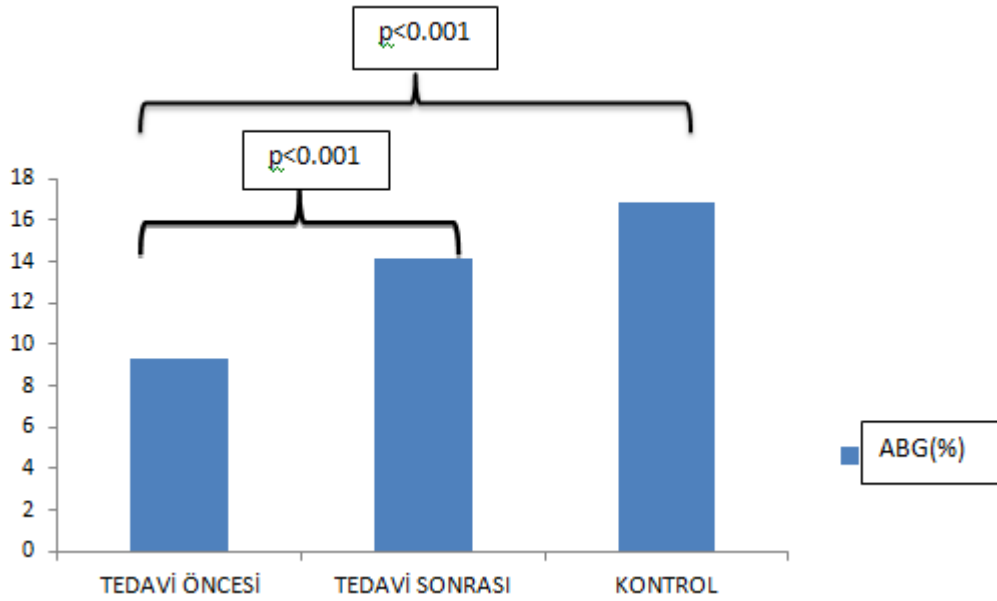
Hastaların tedavi başlanmadan önceki bazal değerleri ve 8 haftalık tedavi sonrasındaki brakial arterden bakılan akıma bağlı genişleme değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlendi (sırasıyla 9.34 ± 2.46 'ya 14.16 ± 3.29 , $P<0.001$) (Tablo 12).

ABG değerindeki değişim; yaş ($F=2.640$, $p=0.113$), sistolik kan basıncı ($F=0.719$, $p=0.403$), diyastolik kan basıncı ($F=1.196$, $p=0.282$), kalp hızı ($F=2.168$, $p=0.150$) ve vücut kitle indeksi ($F=1.988$, $p=0.168$) kontrol altına alınarak yapılan univariate analiz sonucunda da istatistiksel anlamlılık devam etmekte idi.

Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası akıma bağlı genişleme değerleri

	TEDAVİ ÖNCESİ (ORT±SS)	TEDAVİ SONRASI (ORT±SS)	P*
ABG (%)	9.34±2.46	14.16±3.29	<0.001

*Paired sample T testi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.
(ABG: Akıma bağlı genişleme, ORT: Ortalama, SS: Standart sapma)



Şekil 11. Akıma bağlı genişleme (ABG) değerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

4.5. KORELASYON ANALİZLERİ

4.5.1. Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Korelasyonlar

MPI ile yaş ($r=0.439$, $p=0.001$) arasında pozitif, MPI ile ABG ($r= -0.621$, $p<0.001$), SVEF ($r= -0.297$, $p=0.021$), E/A ($r= -0.389$, $p=0.002$), Em/Am_ort ($r= -0.351$, $p=0.006$) arasında negatif korelasyon saptandı.

ABG ile E/A ($r=0.298$, $p=0.021$), Em/Am_ort ($r= 0.329$, $p=0.010$) arasında pozitif, ABG ile yaş ($r= -0.385$, $p=0.002$), DDMPİ_ort ($r= -0.592$, $p=0.001$) arasında negatif korelasyon saptandı.

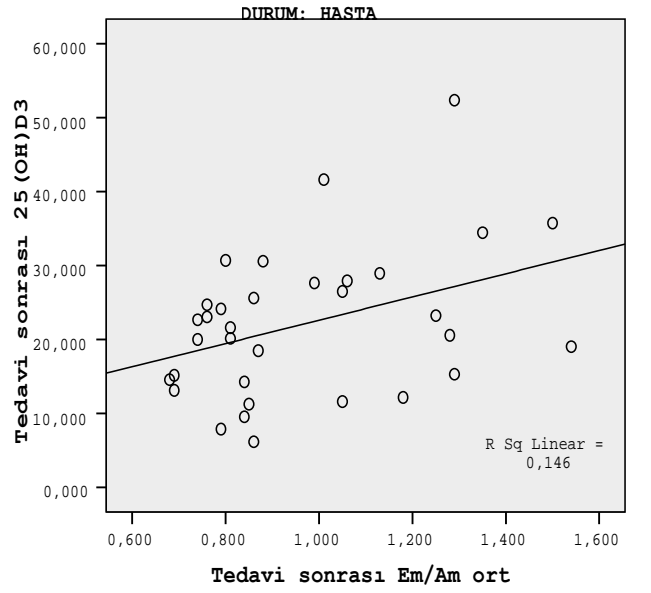
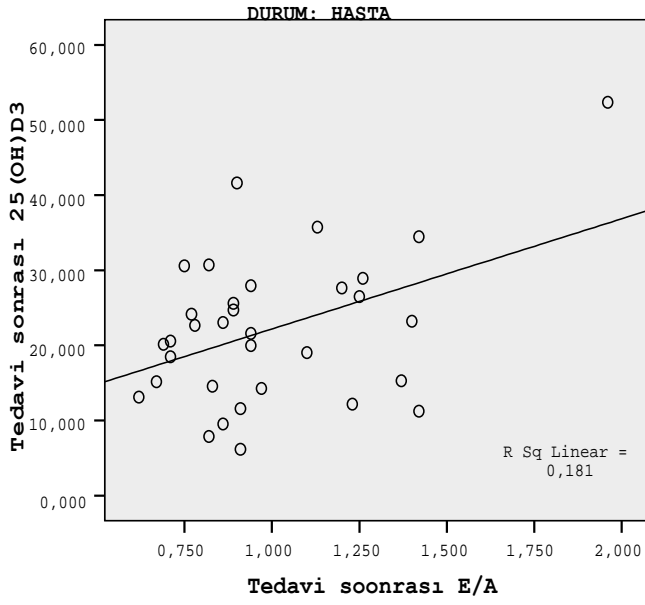
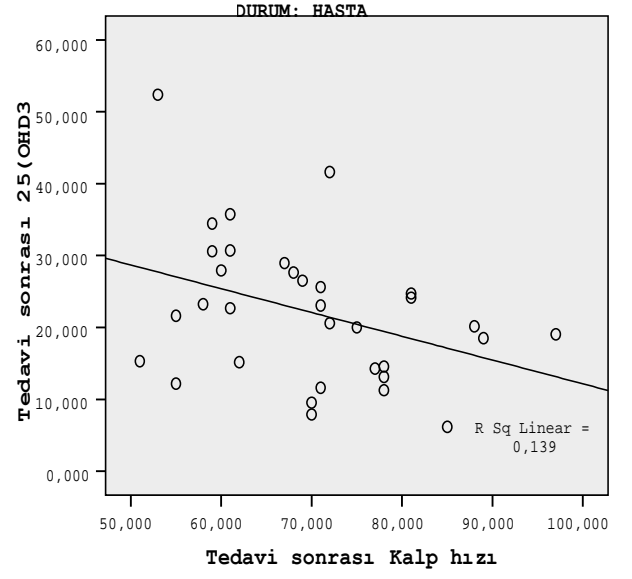
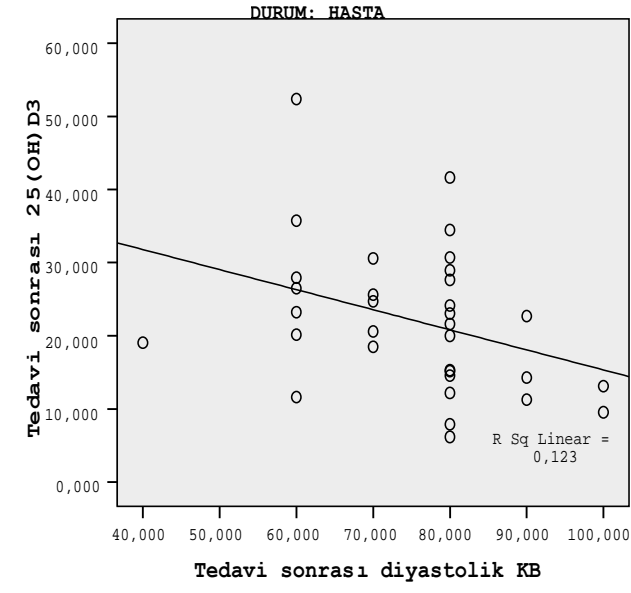
D vitamini düzeyi arttıkça Em/Am_ort değerinde artış olduğu saptandı ($r=0.467$, $p=0.001$).

4.5.2. Hastaların Tedavi Sonrası Korelasyonları

MPI ile DDMPİ_ort ($r=0.626$, $p<0.001$) arasında pozitif, MPI ile ABG ($r= -0.417$, $p=0.007$), Em/Am_ort ($r= -0.318$, $p=0.046$) arasında negatif korelasyon saptandı.

ABG arttıkça E/A arttığı ($r=0.337$, $p=0.033$), ABG arttıkça MPI azaldığı saptandı ($r= -0.417$, $p=0.007$).

D vitamini düzeyi ile E/A ($r=0.426$, $p=0.013$), Em/Am_ort ($r=0.382$, $p=0.028$) arasında pozitif, D vitamini düzeyi ile diyastolik KB ($r= -0.350$, $p=0.046$), kalp hızı ($r= -0.372$, $p=0.033$) arasında negatif korelasyon saptandı.



Şekil 12. D vitamini düzeyleri ile diyastolik kan basıncı, kalp hızı, E/A, Em/Am_ort arasındaki korelasyon grafikleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada postmenapozal kadınlarda osteopeni veya osteoporoz varlığının endotel fonksiyonu ve kardiyak fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili olduğu ve D vitamini takviyesi ile endotel fonksiyonları ve kardiyak fonksiyonlarda anlamlı iyileşme sağlandığı izlenmiştir.

Son zamanlarda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite artışıyla ilişkisine dair yayınlar bu konuya ilgiyi artırmıştır. Bu bağlamda çalışmamıza D vitamini eksikliği sık rastlanan bir grup olan osteopeni veya osteoporozu olan postmenopozal kadınları dahil ettik ve bu hastaları hem sağlıklı kontrol grubuyla hem de 8 haftalık kalsiyum ve D vitamini takviyesi sonrası değerlendirme fırsatı bulduk.

Sağlıklı popülasyondaki serum 25(OH)D'nin optimal seviyesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çoğu uzman serum 25(OH)D seviyesinin 20 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul eder [8]. Serum 25(OH)D seviyesinin 10 ng/ml'nin altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-20 ng/ml arası (25-50 nmol/L) yetersizlik, 20-30 ng/ml arası (50-75 nmol/L) yeterli, >30 ng/ml (>75 nmol/L) ise optimal olarak tanımlanabildiği gibi serum 25(OH)D seviyesi 10 ng/ml altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-30 ng/ml arası (25-75 nmol/L) yetersizlik, 30 ng/ml ve üzeri (75 nmol/L) yeterlilik olarak da tanımlanabilmektedir [16]. Bir çalışmada yükselen PTH bağlı olarak artan kemik döngüsünü normale çevirmek için gerekli minimal serum 25(OH)D düzeyi 32 ng/ml (80 nmol/l) olarak bildirilmektedir [16]. Bir başka çalışmada optimal parathormon seviyelerine ulaşmak için en az 20 ng/mL (50 nmol/L)'lik serum 25(OH)D seviyelerinin gerektiği bildirilmiştir [20, 42]. Bizim çalışmamızda ortalama 25(OH)D düzeyleri hasta grubunda 10.28 ±5.93 ng/ml, kontrol grubunda 14.69 ±7,60 ng/ml olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Hasta grubunun 25(OH)D düzeyleri 8 haftalık D vitamini takviyesi sonrası 10.28 ±5.93 ng/ml'den 22.14±10 ng/ml'ye yükselerek istatistiksel anlamlı artış izlendi.

D vitamini eksikliği yaşlılarda, özellikle de huzurevlerinde yaşayan yaşlılarda ve kalça kırıklı hastalarda yaygındır. Serum 25(OH)D seviyesi 12 ng/ml (30 nmol/L) altı olarak alındığında bu grupta D vitamini eksikliği prevalansı %75 olarak bildirilmektedir [42]. Atlı ve ark. İç Anadolu bölgesinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada bakımevinde kalan yaşlı kadınlarda %54.1 oranında D vitamini yetersizliği olduğunu gözlemlemişler ve kendi evinde yaşayan yaşlı kadınlarda bu oranı %27.9 olarak saptamışlardır [43]. Thomas ve ark. hastanede yatmakta olan bireylerde 25(OH)D yetersizliğini % 57 oranında bildirmişlerdir [44]. Osteoporozlu kadınlarda D vitamini eksikliği oldukça sık karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda ülkemizde yapılmış bir çalışma mevcuttur. Uluslararası bir araştırma dahilinde Türkiye’de 2004 ile 2005 yılları arasında osteoporozlu 150 kadın çalışmaya alınmış ve D vitamini seviyeleri ölçülmüştür. Kadınların %76,7’sinde D vitamini 30 ng/ml’nin altında, %57,3’ünde 20 ng/ml’nin altında, %8,7’sinde 9 ng/ml’nin altında bulunmuştur. Tüm dünyada 2589 kadın çalışmaya katılmış ve kadınların %63,9’unda D vitamini seviyesi 30 ng/ml’nin altında, %30,8’inde 20 ng/ml’nin altında bulunmuştur [21]. Belçika’da yapılmış bir çalışmada 1195 postmenopozal osteoporozlu kadında D vitamini seviyesine bakılmış ve kadınların %91,3’ünde D vitamini seviyesi 30 ng/ml altında, %43,1’inde 20 ng/ml’nin altında bulunmuştur [45]. İngiltere’de 421 kadında yapılan çalışmada D vitamini eksikliği için sınır 30 ng/ml olarak alındığında D vitamini eksikliği %39 olarak saptanmıştır [46]. Fransa’da yapılmış bir çalışmada 669 kadında D vitamini seviyesi ölçülmüş, kadınların %73’ünde D vitamini seviyesi 30 ng/ml’nin altında, %35’inde 20 ng/ml’nin altında bulunmuştur [47]. Postmenopozal osteoporozlu 8532 avrupalı kadında D vitamini seviyesi 80 mmol/l ve 50 mmol/l altında olanlar sırasıyla %79.6 ve %37.6 olarak rapor edilmiş [47]. Bizim çalışmamızda plazma 25(OH)D seviyesi hasta grubunun %57,7’inde 10 ng/ml’nin altında, %92,5’inde 20 ng/ml’nin altında, kontrol grubunun ise %30’unda 10 ng/ml’nin altında, %40’ında 20 ng/ml’nin altında bulunmuştur. Hasta grubunun plazma 25(OH)D seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha düşüktü. Bizim olgularımızda diğer çalışmalara göre daha düşük 25(OH)D seviyeleri bulunmuş olmasının muhtemel nedenleri, değerlendirmemizin şubat, mart, nisan ayı gibi güneş ışınlarından nisbeten daha az yararlanılabilecek bir dönemde yapılmış olması, olgularımızın büyük çoğunluğunun

kapalı giyim tarzı olan bireylerden oluşması ve hastalarımızın obez (VKİ: 32.51±5.46) olması nedeniyle D vitamininin yağ dokusunda fazla depolanmasına bağlı olabilir.

D vitamini eksikliği, genel popülasyonda D vitamininin adipoz dokuda aşırı birikimine bağlı olarak obezite ile ilişkilendirilmektedir. Bir çalışmada VKİ 30 kg/m²'nin üzerinde olanlarda 25(OH)D'nin daha düşük olduğu bulunmuştur [7, 16]. Dörtüyon sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada ise vücut yağ yüzdesinin serum 25(OH)D düzeyi ile negatif yönde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [48]. Benzer şekilde Holick ve ark. da 25(OH)D yetersizliği ile VKİ arasındaki ilişkiyi bildirmiştir [49]. Herranz ve ark. 2010 yılında 138 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, obez grupta D vitamini ortalama serum değeri 16 ng/ml bulunurken kontrol grubunda ise 22 ng/ml bulunmuş [50]. Ancak Stavroulopoulos ve ark. yaptıkları çalışmada, böbrek nakli yapılmış hastalarda VKİ ile D vitamini arasında ilişki saptanmamıştır [51]. Bizim çalışmamızda hasta grubunu VKİ: 32.51±5.46, kontrol grubunun VKİ: 32.30±5.47 olup, D vitamini düzeyleri sırasıyla 10.28 ±5.93 ng/ml, 14.69 ±7.60 ng/ml olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamıza dahil ettiğimiz katılımcıların büyük çoğunluğunun obez olması düşük D vitamini düzeylerine katkıda bulunmuş olabilir.

D vitamini postmenapozal osteoporoz tedavisinde de önemli bir rol oynamaktadır, çünkü eksikliğinde osteoporoz tedavisine yanıt azalmaktadır [52]. D vitamini ile birlikte kalsiyum alımının osteoporozu önlediği ve KMY değerlerini arttırdığı gösterilmiştir [20, 49]. Osteoporoz riski altında veya osteoporozu olan kadınlara kalsiyumla birlikte D vitaminin önerilmesi ve 25(OH)D seviyelerinin 30 ng/ml üzerinde tutulması konusunda fikir birliği bulunmaktadır [53]. Farklı D vitamini doz uygulamaları göstermiştir ki günlük ağızdan 400 İÜ veya yıllık intramüsküler 300.000 İÜ D vitamininin kırıkları önleme açısından yeterli olmadığı gösterilmiştir. Günlük ağızdan 700-800 İÜ veya üç ayda bir ağızdan 100.000 IU D vitamini kırık önleyici etki göstermiştir [20, 49]. Günde 800 IU vitamin D3 ve 1200 mg kalsiyum verilen 3270 Fransız yaşlı kadında yapılan bir çalışmada 3 yıl sonra kalça kırığı riskinde %43, nonvertebral kırık riskinde %32 azalma görülmüştür [20]. Günde 700 IU vitamin D3 ve 500 mg kalsiyum alan 65 yaş üstü 389 erkek ve kadında yapılan başka bir çalışmada vertabral kırık riskinde %58 oranında azalma

görülmüştür [20]. Bir metaanalizinde genellikle önerilen 400-600 IU/gün vitamin D dozlarının fraktürleri azaltmada etkisiz olduğu, fraktürleri önlemek için 800 IU/gün'den daha fazla vitamin D alınması gerektiği gösterilmiştir [20]. Biz de çalışmamıza Ulusal Osteoporoz Derneğinin postmenapozal kadınlarda önerdiği, günlük yaşantıda ve Kırıkkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinde sık kullanılan tedavi rejimi olan 800-880 IU/gün aktif D vitamini ve 1200 mg/gün kalsiyum başlanacak olan hasta grubunu dahil ettik. Böylece sonuçlarımızın daha çok gerçek dünyayı yansıtacağını düşündük.

D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Anderson ve ark. yaptıkları 40,000'in üzerinde bireyin dahil edildiği çalışmada diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve periferik damar hastalıklarının D vitamini düşük grupta daha sık olduğu tespit edilmiş [54]. Amerikada yapılan NHANES III çalışmasında toplam 15,088 kişiye D vitamini bakılmış ve bu kişilerin bazal D vitamini düzeylerinin düşük olması HT, Tip 2 DM, HPL ve obezite ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada D vitamini düzeyinin düşük olması koroner arter hastalığı buna bağlı Mİ, kardiyak mortalite, kalp yetmezliği ve inme sıklığı ile de ilişkili bulunmuştur [7]. 3299 hastada yapılan bir çalışmada, ortalama 7.7 yıl takip sonucunda D vitamini eksikliğinin N-terminal pro-B-type natriüretik peptid (NT-pro-BNP) ile negatif korele olduğu ve artmış sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili bulunmuş [6]. Başka bir çalışmada düşük D vitamini düzeyleri, artmış insülin direnci ve obezite riski ile kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmış [55]. Randomize klinik çalışmaların metaanalizinde, günlük olağan doz D vitamini takviyesi, toplam ölüm oranlarında azalma ile ilişkili bulunmuş [8]. Çok yakın bir zamanda Vacek ve ark. yaptığı çalışmada, ortalama yaşları 58±15 yıl ve %71'i kadın (n=7758) olan 10899 hastayı D vitamini düzeylerine göre ayırmışlar. D Vitamini eksikliği çeşitli kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon da dahil koroner arter hastalığı, kardiyomiopati ve diyabet ile ilişkili bulunmuş. D Vitamini eksikliği tüm nedenlere bağlı ölümün güçlü bir öngörücüsü olduğu ve bu hastalara başlanan D vitamini takviyesi daha iyi sağkalımla ilişkili bulunmuş [56]. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile kalbin diyastolik fonksiyonları ve kan basıncı arasında ilişki olduğu halde, ABG ile aynı ilişki izlenmemiştir.

D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler olaylara katkıda bulunduğu konulardan bir tanesi de endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalıkların erken bulgularından biridir. Gökçe ve ark. yaptıkları çalışmada ABG diğer klasik risk faktörlerine göre ayarlandığında kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır [57]. Enderle ve ark. yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı olmayanların ABG oranının, koroner arter hastalığı olanlardan daha yüksek tespit etmişler ve koroner olayları ön görmede güvenilir bir test olabileceğini ileri sürmüşlerdir [58]. Aynı çalışmada ABG için eşik değeri % < 4,5 olarak aldıklarında koroner arter hastalığını %71 duyarlılık ve %81 özgüllükle ön gördüğünü saptamışlardır. Son yıllarda D vitamini eksikliği ile endotel disfonksiyonu üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmakta ve D vitamini eksikliğinin endotel fonksiyonlarını bozucu etkisi ortaya konulmaktadır. Yiu ve ark. 280 Tip 2 DM ve 73 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunda endotel fonksiyonu ve endotel progenitör hücrelerinin D vitamini düzeyleri ile ilişkisini araştırmışlar. Tip 2 DM olan bireylerde endotel progenitör hücrelerinin azaldığını, bunun yanında D vitamini düzeyleri azaldıkça endotelial progenitör hücrelerde de azalma saptamışlardır [59]. Kardiyomiyositler, vasküler endotel ve düz kas hücreleri gibi VDR ekspresyonu yapmaktadırlar. Kardiyak hipertrofi hayvan çalışmaları modellerinde, 1,25(OH)₂D'nin kardiyoprotektif etkisi, VDR bağımlı bazı genlerin supresyonu ile ilişkilendirilmiştir. İnsan koroner arter düz kas hücrelerinde de 1,25(OH)₂D sensitif 176 gen bulunmuştur. Bunların düz kas hücre büyümesi, trombogenetik, fibrinoliz ve endotelial rejenerasyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [6, 7]. Bir çalışmada D vitamini eksikliği olan hemodiyaliz hastalarında endotel fonksiyon bozukluğu, aortik kalsifikasyona yatkınlığın arttığı gösterilmiştir [7]. Bizde bu bilgiler ışığında brakiyal arterden bakılan akıma bağlı genişleme yöntemiyle hem hasta ve kontrol grubunun endotel fonksiyonlarını, hem de hasta grubuna başlanacak olan kalsiyum ve D vitamini takviyesi sonrası 8 haftalık değişimi gözlemledik.

Sanada ve ark. tarafından 110 Japon postmenopozal kadın hastayla yapılan bir çalışmada, osteoporozu olan kadınlarda, osteopeni ve normal kemik mineral yoğunluğu olan kadınlara kıyasla anlamlı olarak endotel fonksiyonlarının bozulmuş olduğu görülmüştür [31]. Sumino ve ark. tarafından 85 postmenopozal kadın

hastayla yapılan çalışmada, endotel fonksiyonlarının göstergesi olarak brakiyal arterden bakılan ABG ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulunmuştur [32]. Bizim çalışmamızda da brakiyal arterden bakılan ABG değeri kontrol grubunda osteopeni veya osteoporozu olan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulundu ($p < 0.001$). Bizim sonucumuz da literatür bilgisini destekler niteliktedir. Ayrıca her iki grup karşılaştırıldığında ABG ile yaş ve DDMPİ_ort değerleri ile anlamlı negatif korelasyon, ABG ile kalbin diyastolik fonksiyonlarının göstergesi olan E/A ve Em/Am_ort değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Postmenapozal kadınlarda osteopeni ve osteoporoz, ABG ve kalbin diyastolik fonksiyonlarında bozulma ile ilişkilidir.

D vitamini takviyesinin endotel fonksiyonu üzerine olumlu etki yaptığı birkaç çalışmada gösterilmiştir. Sugden ve ark. 25(OH)D düzeyleri < 50 nmol/L olan 34 Tip 2 DM'li hastada yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada bir gruba tek doz 100.000 İU D2 replasmanı, diğer gruba ise plasebo vermişler. 8 hafta sonra D vitamini replasmanı alan grupta ABG ölçülerinde anlamlı iyileşme tespit etmişlerdir [12]. Harris ve ark. fazla kilolu Afroamerikan 57 erişkinde yaptığı çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada, D vitamini alan grupta, plasebo alan gruba göre 16 haftalık takip sonucunda vasküler endotelial fonksiyonlarda anlamlı iyileşme olduğu izlenmiş [11]. Tarçın ve ark. ortalama yaşı 23.3 ± 3.0 yıl, plazma 25(OH)D düzeyleri < 25 nmol/L olan 23 kişi ile yaş ve cinsiyet uyumlu ortalama plazma 25(OH)D düzeyleri 75 nmol/L olan 23 sağlıklı bireyi dahil ederek yaptıkları çalışmada, ABG değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve ayda bir 300.000 İU aktif D vitamini replasmanın üçüncü ayında D vitamini eksik olan grubun endotel fonksiyonlarında anlamlı iyileştiğini tespit etmişlerdir [13]. Bizim çalışmamızda da hasta grubunun ABG değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ve hasta grubunun tedavilerinden 8 hafta sonraki kontrollerinde ABG değerlerinde anlamlı iyileşme olduğu izlendi. ABG değerindeki değişim; yaş, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve vücut kitle indeksi kontrol altına alındığında da istatistiksel anlamlılık devam etmekte idi. Tedavi sonrasında ABG değerinde düzelme MPİ ile negatif korele, kalbin diyastolik fonksiyonlarının göstergesi olan E/A değeri ile pozitif koreleydi. Postmenapozal osteopenik ve

osteoporotik kadınlarda ABG ve kalbin diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma, kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile düzelme göstermiştir.

Mekanizmaları net olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyleri ile kan basıncı ve/veya plazma renin aktivitesi arasında bir ilişkinin olduğu ileri sürülmektedir. D vitamini reseptörü olmayan deneklerde renin yapımı ve anjiotensin II (ATII) üretiminin birkaç kat arttığı, yine 1,25(OH)₂D sentezinin baskılandığı hayvanlarda renin düzeyinin arttığı ve 1,25(OH)₂D enjeksiyonu ile renin transkripsiyonu ve renin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Deb ve ark. böbrek hücrelerinde 1,25(OH)₂D'nin glikoza bağlı anjiotensinojen ekspresyonunun azaltılmasına yol açtığını, buna ilaveten renini baskıladığını göstermişlerdir [60]. İnsanlarda da D vitamini seviyesinde azalmanın kan basıncı artışı ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [6, 7, 61-64]. 25(OH)D düzeyleri ile 4 yıllık takipte hipertansiyon gelişim riskinin prospektif olarak incelendiği bir çalışmada, 25(OH)D düşüklüğü olan hastalarda hipertansiyon gelişme riskinin 3.18 kat arttığı gösterilmiştir [64]. UVB radyasyona 3 ay haftada 3 kere maruz kalan HT hastalarında 25(OH)D düzeylerinin yaklaşık olarak %180 oranında artmış olduğu, kan basıncının normal seviyeye indiği gösterilmiştir [7, 16]. Sugden ve ark. Tip 2 DM hastalarında yaptığı randomize, plasebo kontrollü araştırmada tek doz 100.000 İU D2 replasmanından 8 hafta sonra sistolik kan basıncında 14 mmHg'lik bir düşüş gözlemlenmiştir [12]. D vitamini takviyesinin KB düşüşüyle ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. D vitamini takviyesinin KB düşüşünde etkili olup olmadığı, etkiliyse hangi dozda kullanılması gerektiği tartışmaları devam etmektedir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun sırasıyla sistolik KB 130.87±20.87 mmHg, 123±9.23 mmHg olup, kontrol grubunun sistolik KB daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Hasta ve kontrol grubunun sırasıyla diyastolik KB 79.12±10.91 mmHg, 77.5±6.38 mmHg olup her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Hasta grubunun D vitamini replasmanı öncesi ve sonrasındaki sistolik KB sırasıyla; 130.87±20.87 mmHg, 120.75±19.39 mmHg olup istatistiksel anlamlı KB düşüşü izlendi. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası diyastolik KB sırasıyla; 79.12±10.91 mmHg, 74±12.77 mmHg olup istatistiksel anlamlı KB düşüşü izlendi. Hastaların tedavi sonrası

korelasyonlarına bakıldığında 25(OH)D düzeyi ile diyastolik KB arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi. Çalışmamız osteoporotik ve osteopenik postmenapozal kadınlarda D vitamini destek tedavisinin kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. Bu çalışmayı mekanizma araştırma amacıyla yapmadık. Literatürde D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidi ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna neden olması gibi mekanizmalarla kan basıncı artışına katkıda bulunmakla suçlanmaktadır. Bizim gözlemimiz ve literatür verileri D vitamininin antihipertansif etkisinin sebebinin araştırılmaya değer olduğunu düşündürmektedir.

D vitamini düzeyleri düşük bireylerde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu [6] hipertansiyon ve ventrikül hipertrofisine neden olabilmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde D vitamini reseptör defekti olan farelerde, D vitamini ilişkili sinyal yolağındaki iletim bozukluğuna bağlı kardiyomiyositlerin aşırı uyarıldığı ve buna bağlı ventrikül hipertrofisi geliştiği gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü kabul edilen sol ventrikül hipertrofisinin gelişiminde D vitamini eksikliğine bağlı kardiyak miyositlerin aşırı uyarımı patogeneze katkıda bulunuyor olabilir. Diyaliz hastalarında D vitamini takviyesi ile sol ventrikül hipertrofisinde iyileşme ile sağ kalım üzerine olumlu etki görülmüştür [65]. 13 hafta süresince aktif D vitamini verilen fareler ile aktif D vitamini verilmeyen fareler karşılaştırıldığında aktif D vitamini verilen grupta sol ventrikül kitlesinin daha düşük, miyokarddaki kollajen miktarının ve sol ventrikül çapının daha az saptandığı gösterilmiştir [25]. Spontan hipertansif kalp yetmezlikli farelerle yapılan bir başka çalışmada, 13 hafta süreyle aktif D vitamini alan grupta tedavi almayanlara göre sol ventrikül kitlesinin daha düşük olduğu, iki grup arasında kan basınçları yönünden fark olmadığı görülmüş. Böylece aktif D vitamini ile hipertrofide azalmanın kan basıncından bağımsız bir fenomen olduğu sonucuna varılmıştır [24]. Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği kötü sol ventrikül fonksiyonları ve artmış sol ventrikül sistol sonu çapı ile ilişkili bulunmuş [66]. Bir başka çalışmada kalp yetmezliği olan hastaların kontrol grubuna göre daha düşük 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D seviyeleri olduğu, D vitamini eksikliği artmış sol ventrikül çap ve hacmi ile azalmış FK ile ilişkili olduğu bulunmuş [6]. Sistolik kalp yetmezliği (EF<%35) ve

ortalama yaşı 75 olan 28 hastanın 9 ay takip edildiği bir çalışmada, bir gruba içinde D vitamini de içeren multivitamin takviyesi, diğer gruba da plasebo verilmiş ve multivitamin verilen grupta SV hacimlerinde azalma ve SVEF’de iyileşme görülmüş [66]. 614 hastalık başka bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyleri ile SV geometri ve fonksiyonları arasında ilişki bulunmamıştır [66]. 227 kronik böbrek yetmezliği hastasıyla yapılan plasebo kontrollü, çift kör randomize çalışmada, 48 haftalık takip sonucunda oral parikalsitonin tedavisi ile SVKİ ve SV diyastolik fonksiyonlarında anlamlı iyileşme izlenmemiş [66]. Yine kronik böbrek yetmezliği hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada 15 haftalık kalsitriol tedavisi sonrasında SV septal duvar kalınlığında ve SV arka duvar kalınlığında anlamlı azalma izlenmiştir [6]. 256 katılımcının 8 yıl takip edildiği yakın zamanda yayınlanan Hoorn çalışmasında, katılımcılar serum 25(OH)D düzeylerine göre çeyreklere bölündüğünde düşük serum 25(OH)D düzeylerinin artmış SVKİ ile ilişkili olduğu, sol ventrikül fonksiyonları ile ilişkili olmadığı bulunmuş [67]. Walker ve ark. 54 hafif primer hiperparatiroidisi olan ve 76 kontrol grubunu karşılaştırdığı bir çalışmada, her iki grup arasında SVKİ ve diyastolik fonksiyonlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır, ancak primer hiperparatiroidili grupta SVKİ ile serum 25(OH)D düzeyleri ile ters ilişki olduğu bulunmuş [68]. Lim ve ark. ortalama yaşları 59.4 ± 12.4 olan 460 denekle (%57.8 kadın) yaptıkları çalışmada, kadınlarda KMY’nin SVKİ ile negatif korele olduğunu ve KMY’nin SVKİ için bağımsız belirleyicisi olduğunu göstermiştir [26]. Yakın zamanda Masugata ve ark. ortalama yaşları 71 olan 38 hipertansif hastada yaptıkları çalışmada, KMY’nin sol ventrikül hipertrofisiyle ilişkili olmadığı, bunun yanında KMY’nin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ile ilişkili olduğu bulunmuş. KMY düşük hipertansif hastaların, osteoporozla bağlı kırık riski arttığı gibi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği riskinin de arttığı sonucuna varmışlar [69]. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında SVKİ, SVEF, sol ventrikül çap ve hacimleri yönünden anlamlı fark yokken, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının göstergesi olan Em/Am_{ort} , Em_{ort} hasta grubunda daha kötü bulundu. Ayrıca sol ventrikülde sistolik miyokardiyal akım hızı (S_m) ve kalp fonksiyonlarının global bir göstergesi olan $MPİ$ ve $DDMPİ_{ort}$ hasta grubunda daha kötü bulundu. Kan basıncı düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmasa da, $MPİ$ ve kalbin diyastolik fonksiyonları ile endotel

fonksiyonlarının göstergesi olan ABG'nin hasta grubunda daha kötü olması, Masugata ve ark. çalışmasındaki gibi KMY düşük hastalardaki artmış kalp yetmezliği riskini destekliyor. Ayrıca yaptığımız korelasyon analizinde, D vitamini düzeyi ile Em/Am_ort değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Hastalarımızı 8 haftalık D vitamini takviyeleri sonrasındaki değerlendirdiğimizde, septal duvar kalınlığında azalma (önce ve sonra sırasıyla 1.03 ± 0.14 , 0.96 ± 0.13 , $p=0.001$) görülse de, SVK, SVKİ açısından anlamlı değişim izlenmedi. Bu sonucun takip süremizin kısa olmasına bağlı olabileceği ve daha uzun takip süresinde SVK ve SVKİ'de de anlamlı azalma olabileceği konusunda sinyal verdiği düşüncesindeyiz. Ancak hastalarımızın takibi sonucunda konsantrik yeniden şekillenmede azalma olduğunu gözlemledik. Bunda kan basıncı düşüşünün etken olduğu düşünülebilir. Konsantrik yeniden şekillenmenin ve hipertrofinin prognostik önemi bilinmektedir. Osteoporoz tedavisinin kardiyak ve vasküler fonksiyonlara olumlu etkisinin bir mekanizması da bu olabilir. Ayrıca hastalarımızın takibi sonucunda SV çapları ve hacimleri, SVEF ve FK yönünden anlamlı değişim izlenmezken, E/A, E/Em, Em/Am_ort, Em_ort, MPI ve DDMPİ_ort değerlerinde anlamlı iyileşme izlenmiştir. Çalışmamızda sistolik fonksiyonlardan ziyade diyastolik fonksiyonlarda belirgin iyileşme gözlenmesi, D vitamini ve kalsiyum takviyesinin diyastolik veya hipertansiyonun indüklediği kalp yetmezliği hastalarında faydalı olabileceğini düşündürüyor.

D vitamini takviyesi çalışmalarındaki farklı sonuçların muhtemel nedenleri; Dahil edilen denek popülasyonlarında, kullanılan D vitamini dozlarının ve takip sürelerinin farklı olması olabilir. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla, osteoporoz veya osteopenisi olan postmenapozal kadınların D vitamini takviyesi sonrasındaki endotel fonksiyonları ve ekokardiyografik parametreler açısından değerlendirildiği ilk çalışmadır. Yine bizim değerlendirdiğimiz ve literatür taramamızda yeterli veriye rastlamadığımız bir parametre de kalp hızıdır. 25(OH)D seviyesi 50 nmol/l'tnin altında, ortalama yaşı 74 ± 1 yıl olan 148 kadının D vitamini ve kalsiyum (800 IU/gün vitamin D, 1200 mg/gün kalsiyum) takviyesinden 8 hafta sonra değerlendirildiği bir çalışmada sistolik kan basıncında %9.3 ($p=0.02$), kalp hızında %5.4'lük ($p=0.02$) bir azalma gözlenmiş [20]. Bizim yaptığımız değerlendirmede gruplar arasında kalp hızı

açısından (hasta ve kontrol grubu sırasıyla; 74.72 ± 11.32 atım/dk, 71.65 ± 10.64 atım/dk, $p=0.316$) anlamlı fark izlenmezken, hasta grubunun D vitamini takviyesi sonrasındaki değerlendirmemizde kalp hızında anlamlı azalma gözlemledik (tedavi önce ve sonrası sırasıyla; 74.72 ± 11.32 atım/dk, 69.55 ± 10.56 atım/dk, $p<0.001$). İstirahat kalp hızının, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda total ve kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Ayrıca Nauman ve ark. tarafından yakın zamanda yayınladıkları 29.325 sağlıklı kadın ve erkeğin 10 yıl boyunca takip edildiği çalışmada, artmış istirahat kalp hızına sahip olanların tüm nedenlere bağlı ve iskemik kalp hastalığına bağlı mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [70]. Kan basıncı düşüşü, endotel ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşmenin yanında, kalp hızının azaltılması da, D vitamininin kardiyovasküler koruma mekanizmalarına ışık tutabilir. Bulgularımızın daha geniş katılımlı, daha uzun takip süreli ve plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. Kronik D vitamini düşüklüğüne bağlı sekonder hiperparatiroidi gelişebileceği ve D vitamini düzeyleri ile PTH seviyeleri arasındaki ters ilişki bilinmektedir. Sekonder hiperparatiroidi de artmış kemik rezorpsiyonu, kan basıncı artışı ve kardiyovasküler istenmeyen olaylara katkıda bulunuyor olabilir. Hastalarımıza PTH düzeyi ve tedavilerinin sonucundaki PTH düzeyindeki değişime bakılmamış olması çalışmamızın kısıtlılığıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Osteopeni veya osteoporozu bulunan postmenapozal kadınlarda D vitamini eksikliği sık rastlanmaktadır. Bu hastaların MPI, endotel fonksiyonları ve kalbin diyastolik fonksiyonları osteopeni veya osteoporozu olmayan postmenapozal kadınlara göre daha bozuktur. Bu hastalara başlanan D vitamini takviyesi ile brakial ABG yanıtı, sol ventrikül şekillenmesi, kalp hızında, kan basıncında, MPI ve kalbin diyastolik fonksiyonlarında anlamlı iyileşme ile ilişkilidir. Bu hasta grubu ve genel popülasyonda endotel disfonksiyonu ya da sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili durumların tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olarak D vitaminini değerlendirecek randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Osteopeni veya osteoporozu olan postmenapozal kadınlar D vitamini eksikliği yönünden daha fazla taranmalı, bu konuda uygun halk sağlığı politikaları geliştirilerek postmenapozal kadınlarda farkındalık arttırılmalı, D vitamini eksikliği veya yetersizliği tespit edilenlere D vitamini takviyesi yapılmalıdır. Böylece postmenapozal kadınlarda artmış kardiyovasküler riskin azaltılmasında faydalı olunabileceği görüşünderiz.

7. KAYNAKLAR.

1. ONAT A: (2009). *Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı* Erişim: <http://tekharf.org/images/2009/bolum2.pdf>, Erişim tarihi: 11.06.2012.
2. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, Cain VA, Nissen SE: **Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden.** *Circulation* 2008, **117**(19):2458-2466.
3. Heller RF, Chinn S, Pedoe HD, Rose G: **How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project.** *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984, **288**(6428):1409-1411.
4. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C: **The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality.** *Am J Med* 1999, **106**(3):273-278.
5. Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, Zhang Y, Cupples LA, Hannan MT, Wilson PW, Levy D, Williams SA, Vaccarino V: **Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study.** *Am J Epidemiol* 2004, **159**(6):589-595.
6. Meems LM, van der Harst P, van Gilst WH, de Boer RA: **Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review.** *Curr Drug Targets* 2011, **12**(1):29-41.
7. Brewer LC, Michos ED, Reis JP: **Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function.** *Curr Drug Targets* 2011, **12**(1):54-60.
8. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrage S: **Vitamin D: an evidence-based review.** *J Am Board Fam Med* 2009, **22**(6):698-706.
9. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D *et al*: **Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force.** *J Am Coll Cardiol* 2002, **39**(2):257-265.
10. Raitakari OT, Celermajer DS: **Flow-mediated dilatation.** *Br J Clin Pharmacol* 2000, **50**(5):397-404.
11. Harris RA, Pedersen-White J, Guo DH, Stallmann-Jorgensen IS, Keeton D, Huang Y, Shah Y, Zhu H, Dong Y: **Vitamin D3 supplementation for 16**

weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults. *Am J Hypertens* 2011, **24**(5):557-562.

12. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD: **Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels.** *Diabet Med* 2008, **25**(3):320-325.
13. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, Toprak A, Yazici D, Sancak S, Deyneli O *et al*: **Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects.** *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**(10):4023-4030.
14. Holick MF: **Vitamin D deficiency.** *N Engl J Med* 2007, **357**(3):266-281.
15. Holick MF, Krane SM: **Kemik ve mineral metabolizmasına giriş.** In: *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Edited by Braunwald E, Fauci AS, Kasper, DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, 15. baskı edn. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: 2192-2205.
16. Holick MF, Chen TC: **Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences.** *Am J Clin Nutr* 2008, **87**(4):1080S-1086S.
17. Mosekilde L: **Vitamin D and the elderly.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, **62**(3):265-281.
18. Holick MF: **Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease.** *Am J Clin Nutr* 2004, **80**(6 Suppl):1678S-1688S.
19. Akkaya N, Akkaya S, Yildiz N, Atalay NS, Sahin F: **[Compliance of postmenopausal osteoporotic and osteopenic patients with calcium and vitamin D therapy].** *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2010, **21**(3):130-135.
20. Schwalfenberg G: **Not enough vitamin D: health consequences for Canadians.** *Can Fam Physician* 2007, **53**(5):841-854.
21. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J: **The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation.** *J Intern Med* 2006, **260**(3):245-254.
22. Cardus A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Fernandez E, Valdivielso JM: **1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway.** *Kidney Int* 2006, **69**(8):1377-1384.
23. Zittermann A: **Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease.** *Prog Biophys Mol Biol* 2006, **92**(1):39-48.

24. Agarwal M, Phan A, Willix R, Jr., Barber M, Schwarz ER: **Is vitamin D deficiency associated with heart failure? A review of current evidence.** *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011, **16**(3-4):354-363.
25. Mancuso P, Rahman A, Hershey SD, Dandu L, Nibbelink KA, Simpson RU: **1,25-Dihydroxyvitamin-D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin.** *J Cardiovasc Pharmacol* 2008, **51**(6):559-564.
26. Lim YH, Shin J, Lee JU, Lim HK, Hong S, Kim MK, Choi BY, Kim YM: **Bone Mineral Density is an Independent Determinant of Left Ventricular Mass Index in the General Female Population.** *Korean Circ J* 2010, **40**(11):573-580.
27. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y, Kanda T, Sakamaki T, Kurabayashi M: **Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis.** *Maturitas* 2006, **55**(3):212-218.
28. turgut F: **Relationship Between Circadian Rhythm of Blood Pressure and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women.** *Turk Neph Dial Transpl* 2011, **20**(1):19-25.
29. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA: **High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.** *Lancet* 1999, **354**(9183):971-975.
30. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL: **Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification.** *Circulation* 1997, **96**(6):1755-1760.
31. Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, Tsuda M, Kodama I, Yoshizumi M, Ohama K: **Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women.** *Atherosclerosis* 2004, **176**(2):387-392.
32. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Sakamoto H, Kumakura H, Takayama Y, Kanda T, Murakami M, Kurabayashi M: **Relationship between brachial arterial endothelial function and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women.** *Circ J* 2007, **71**(10):1555-1559.
33. Sohn DW, Chung WY, Chai IH, Zo JH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Lee YW: **Mitral annulus velocity in the noninvasive estimation of left ventricular peak dP/dt.** *Am J Cardiol* 2001, **87**(7):933-936.
34. Alnabhan N, Kerut EK, Geraci SA, McMullan MR, Fox E: **An approach to analysis of left ventricular diastolic function and loading conditions in the echocardiography laboratory.** *Echocardiography* 2008, **25**(1):105-116.

35. Jo J. K SJB, Tajik A. J: **The Echo Manual**. üçüncü baskıdan çeviri 2009, Çeviri editörü: Kozan Ö.(İzmir Güven Kitabevi Ltd. Şti, İzmir):132-136.
36. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K: **The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction**. *Cardiology* 2001, **95**(2):105-111.
37. Bruch C, Schmermund A, Dages N, Katz M, Bartel T, Erbel R: **Tei-index in symptomatic patients with primary and secondary mitral regurgitation**. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002, **18**(2):101-110.
38. Luscher TF, Barton M: **Biology of the endothelium**. *Clin Cardiol* 1997, **20**(11 Suppl 2):II-3-10.
39. **World Health Organization Study Group on Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening and Postmenopausal Osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series (No. 84), 1994.**
40. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: **Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements**. *Circulation* 1978, **58**(6):1072-1083.
41. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N: **Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings**. *Am J Cardiol* 1986, **57**(6):450-458.
42. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P: **Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents**. *Osteoporos Int* 2008, **19**(5):663-671.
43. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G: **The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population**. *Arch Gerontol Geriatr* 2005, **40**(1):53-60.
44. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS: **Hypovitaminosis D in medical inpatients**. *N Engl J Med* 1998, **338**(12):777-783.
45. Neuprez A, Bruyere O, Collette J, Reginster JY: **Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women**. *BMC Public Health* 2007, **7**:64.
46. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ: **The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis**. *Bone* 2004, **35**(1):312-319.

47. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD: **Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study.** *Bone* 2007, **40**(3):716-722.
48. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF: **Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88**(1):157-161.
49. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE: **Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**(6):3215-3224.
50. Herranz Antolín S, García Martínez Mdel C, Alvarez De Frutos V: **Vitamin D deficiency in morbidly obese patients. A case-control study.** *Endocrinología y Nutrición* 2010, **57**(6):256-261.
51. Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD: **Vitamin D status in renal transplant recipients.** *Am J Transplant* 2007, **7**(11):2546-2552.
52. Mizunuma H, Shiraki M, Shintani M, Gorai I, Makita K, Itoga S, Mochizuki Y, Mogi H, Iwaoki Y, Kosha S *et al*: **Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HRT plus 1alpha-OH-vitamin D3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss.** *J Bone Miner Metab* 2006, **24**(1):11-15.
53. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Burlet N, Delmas P, Reginster JY: **The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis.** *Bone* 2008, **42**(2):246-249.
54. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappe DL, Muhlestein JB: **Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population.** *Am J Cardiol* 2010, **106**(7):963-968.
55. McCarty MF: **Poor vitamin D status may contribute to high risk for insulin resistance, obesity, and cardiovascular disease in Asian Indians.** *Med Hypotheses* 2009, **72**(6):647-651.
56. 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, **109**(3):359-363.
57. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA: **Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients**

- with peripheral vascular disease.** *J Am Coll Cardiol* 2003, **41**(10):1769-1775.
58. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M: **Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease.** *Heart* 1998, **80**(4):349-354.
 59. Yiu YF, Chan YH, Yiu KH, Siu CW, Li SW, Wong LY, Lee SW, Tam S, Wong EW, Cheung BM *et al*: **Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes.** *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **96**(5):E830-835.
 60. Deb DK, Chen Y, Zhang Z, Zhang Y, Szeto FL, Wong KE, Kong J, Li YC: **1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- κ B pathway.** *Am J Physiol Renal Physiol* 2009, **296**(5):F1212-1218.
 61. Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen OH, Ljunghall S: **Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men.** *Am J Hypertens* 1995, **8**(9):894-901.
 62. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S: **Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults.** *Diabetes Care* 2005, **28**(5):1228-1230.
 63. Argiles A, Lorho R, Servel MF, Couret I, Chong G, Mourad G: **Blood pressure is correlated with vitamin d(3) serum levels in dialysis patients.** *Blood Purif* 2002, **20**(4):370-375.
 64. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC: **Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension.** *Hypertension* 2007, **49**(5):1063-1069.
 65. Covic A, Voroneanu L, Goldsmith D: **The effects of vitamin D therapy on left ventricular structure and function - are these the underlying explanations for improved CKD patient survival?** *Nephron Clin Pract* 2010, **116**(3):c187-195.
 66. Fall T, Shiue I, Bergea Af Geijerstam P, Sundstrom J, Arnlov J, Larsson A, Melhus H, Lind L, Ingelsson E: **Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function.** *Eur J Heart Fail* 2012.
 67. van Ballegooijen AJ, Snijder MB, Visser M, van den Hurk K, Kamp O, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Henry RM, Paulus WJ *et al*: **Vitamin D in relation to myocardial structure and function after eight years of follow-up: the Hoorn study.** *Ann Nutr Metab* 2012, **60**(1):69-77.

68. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, Zhang C, Taggart T, McMahon DJ, Silverberg SJ: **Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism.** *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95**(5):2172-2179.
69. Masugata H, Senda S, Muraio K, Inukai M, Hosomi N, Iwado Y, Noma T, Kohno M, Miyatake N, Himoto T *et al*: **Reduced bone mineral density in hypertensive patients is associated with left ventricular diastolic dysfunction, not left ventricular hypertrophy.** *Clin Exp Hypertens* 2012, **34**(3):176-181.
70. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U: **Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease.** *JAMA* 2011, **306**(23):2579-2587.