



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN ARTERİYEL SİSTEM VE  
KALBİN İLETİ SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Dr. Ali KURT  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN-2018



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN ARTERİYEL SİSTEM VE  
KALBİN İLETİ SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Dr. Ali KURT  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN-2018

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **TTU-2018-7102** nolu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**UZMANLIK TEZ DEĞERLENDİRME FORMU**

ADI SOYADI: AKI KURT

UZMANLIK DALI: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

TEZİN ADI: .....  
Gocuklarda Vitamin D Eksikliğinin Arteriyel Sistem ve  
Kalbin İletişim Sistemi Üzerine Olan Etkileri

- |  |                                  |
|--|----------------------------------|
| 1- Sayfa Sayısı                          | :(..... 74 .....                 |
| 2- Tablo Sayısı                          | :(..... 7 .....                  |
| 3- Şekil Sayısı                          | :(..... 36 .....                 |
| 4- İstatistik Sayısı                     | :(..... 21 .....                 |
| 5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu | :(..... 154 .....                |
| 6- Yazı Tertibi                          | :(..... Times New Roman-12 ..... |
| 7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet    | :(..... Başarılı .....           |
| 8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu  | :(..... Başarılı .....           |
| 9- Orijinal Olup Olmadığı                | :(..... Orijinal .....           |

SONUÇ : (..... BAŞARILI .....

**TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ**

Prof. Dr. Oğuz TUNÇBAŞI  
YYÜ Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağ ve Hast. A. B. D. Başkanı  
Dip. Tes. No: 53952-43249

**ASLI GÜBÜR**

Cemal SONMEZ  
Fakülte Sekreteri



ÜYE

Doç. Dr. İbrahim ECE  
SBÜ Ankara SUAM

Dip. no: 0213910154

ÜYE

Yrd. Döç. Dr. Mecnun ÇETİN  
Dip. Tes. No: 106447  
Pediyatrik Kardiyoloji Uzmanı  
YYÜ Pürsön Odunlu Hastanesi

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz Tuncer hocama,*

*Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Öğr. Mecnun ÇETİN'e,*

*Yine asistanlık sürem boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER'e, Doç. Dr. Kamuran Karaman'a, Doç. Dr. Gülsüm İclal Bayhan'a ve çok emeği olan diğer hocalarıma,*

*İstatistik aşamasında özveriyle büyük katkı sunan, değerli vaktini ve güleryüzünü esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sıddık Keskin'e,*

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, başasistanlar, uzman doktorlar ve tez çalışmam süresince büyük özveriyle katkı sunan tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Yaşamımın her anında bana maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme, yakın dostlarıma ve de nişanlım Merve İbiş'e sonsuz teşekkürler...*

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO DİZİNİ.....	IV
ŞEKİL DİZİNİ.....	V
ÖZET .....	VII
ABSTRACT .....	IX
KISALTMALAR.....	XI
<b>1. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>1</b>
1.1. D Vitamini .....	1
1.1.1. D Vitamin Metabolizması .....	2
1.1.2. D Vitamin Metabolizması ve Etkileri.....	2
1.1.3. D Vitamin Eksikliği Nedenleri .....	5
1.1.4. Ciltte D Vitamin Sentezini Etkileyen Durumlar.....	6
1.1.5. D Vitamin Durumunun Değerlendirilmesi .....	7
1.1.6. D Vitamin ihtiyacı .....	8
1.1.7. D Vitamininin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri.....	9
1.1.8. D Vitamininin İmmünolojik Etkileri .....	10
1.1.8.1. D Vitamininin Doğal İmmün Fonksiyonlara Etkisi .....	10
1.1.8.2. D Vitamininin Efektör T Lenfosit Fonksiyonlarına Etkisi.....	11
1.1.8.3. D Vitamininin Treg Hücre Fonksiyonlarına Etkisi .....	11
1.1.8.4. D Vitamini ve Enfeksiyon Hastalıkları .....	11
1.1.9. D Vitamininin Kardiyovasküler Sistem Üzerinde Etkileri.....	14
1.1.9.1. D Vitamini Eksikliği ile Hipertansiyon İlişkisi .....	15
1.1.9.2. D Vitamini Eksikliği ile Koroner Arter Hastalığı İlişkisi .....	16
1.2. Kalbin ileti sistemi.....	17
1.2.1. Elektrokardiyografi (EKG).....	18
1.2.1.1. Tarihçesi .....	18
1.2.1.2. Extremitte ve göğüs elektrotlarının yerleştirilmesi .....	18
1.2.1.3. EKG dalgaları .....	19
1.3. Arteryal Sertlik .....	25
1.3.1. D Vitamini ile Arteryal Sertlik İlişkisi .....	27

1.3.1.1. D Vitamini ve Periferik Arteriyel Kalsifikasyon.....	28
1.3.1.2. Ca ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki.....	29
1.3.2. Arteriyel sertlik ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	29
1.3.2.1. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi.....	31
<b>2. MATERYAL-METOD .....</b>	<b>33</b>
2.1. Ultrasonografik İncelemeler.....	34
2.2. Vitamin D Test Prensipleri.....	36
2.3. İstatistik Analiz.....	36
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>37</b>
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>52</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>63</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>61</b>

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri.....	5
<b>Tablo 2.</b> Serum 25(OH) D <sub>3</sub> düzeyinin değerlendirilmesi .....	8
<b>Tablo 3.</b> Grupların demografik özellikleri .....	37
<b>Tablo 4.</b> Grupların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 5.</b> Grupların EKG özelliklerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 6.</b> Grupların Ultrasonografik parametreleri .....	49
<b>Tablo 7.</b> Bazı önemli parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi.....	51



## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. D Vitamini Sentezlenmesi ve Metabolizması.....	2
Şekil 2. Vitamin D'nin Genomik Yolak Üzerinden Etkisi.....	3
Şekil 3. D vitaminin kardiyovasküler sistem üzerinde etki mekanizmaları (57). ....	15
Şekil 4. Kalbin ileti sistemi .....	17
Şekil 5. EKG dalgaları .....	20
Şekil 6. QT aralığı .....	22
Şekil 7. QT aralığı .....	22
Şekil 8. Tp-e aralığının ölçümü.....	25
Şekil 9. Aortun sistol ve diastol sırasında çaplarının ölçümü. ....	32
Şekil 10. Karotis intima media kalınlığının ölçümü.....	35
Şekil 11. Cinsiyete göre vaka sayıları ve D vitamininin cinsiyete göre ortalamaları ...	37
Şekil 13. Grupların D vitamini ortalamaları.....	38
Şekil 14. Grupların PTH ortalamaları .....	38
Şekil 15. Grupların P ortalamaları.....	39
Şekil 16. Grupların ALP ortalamaları .....	39
Şekil 17. Grupların P max değeri .....	40
Şekil 18. Grupların P min süresinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 19. Grupların Pdis değeri .....	41
Şekil 20. Grupların QT max değeri .....	42
Şekil 21. Grupların QT min değeri.....	42
Şekil 22. Grupların QT dis değeri .....	43
Şekil 23. Grupların QTc max değeri .....	43
Şekil 24. Grupların QTc min değeri.....	44
Şekil 25. Grupların QTc dis değeri .....	44
Şekil 26. Grupların Tpe max değeri .....	45
Şekil 27. Grupların Tpe min değeri.....	45
Şekil 28. Grupların Tpe dis değeri .....	46
Şekil 29. Grupların Tpe max/QTmax değeri.....	46
Şekil 30. Grupların Tpe max / QTc max değeri.....	47
Şekil 31. Grupların arteriyel stiffness değeri.....	48
Şekil 32. Grupların arteriyel distensibility değeri .....	48
Şekil 33. Arteriyel stiffness ile distensibilite arasındaki korelasyon.....	49



<b>Şekil 34.</b> D vitamini ile P dis arasındaki korelasyon grafiği. ....	50
<b>Şekil 35.</b> D vitamini ile QT dis arasındaki korelasyon grafiği.....	50
<b>Şekil 36.</b> PTH ile P dis arasındaki korelasyon grafiği.....	51



## ÖZET

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler fonksiyonlar açısından önemli rolü olduğu bilinen steroid yapıda bir hormondur. D vitamininin immün işlevleri iyileştirerek, anti-inflamatuar etkinlik göstererek ve endotelium aracılı vazodilatasyonu sağlayarak kalbin ileti sistemi ve arteriyel sertliğin azalması üzerinde de olumlu etkiler gösterdiği düşünülmektedir. D vitamini eksikliği dünyanın birçok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı; çocuklarda D vitamini eksikliğinin arteriyel sertlik ve kalbin ileti sistemi üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamıza, Ekim 2017 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuru herhangi bir kronik hastalık tespit edilmemiş 2-18 yaş arası 101 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastalar D vitamini düzeyine göre 3 gruba ayrıldı. D Vitamini 0-12 ng/ml arasında olanlar grup 1, D vitamini 12-20 ng/ml arasında olanlar grup 2 ve D vitamini 20 ng/ml ve üzerinde olanlar grup 3 (Kontrol grubu) şeklinde değerlendirildi. Hastaların poliklinik başvurularında vücut ağırlıklarına, boylarına, biyokimyasal parametrelerden 25 hidroksi vitamin D3, Ca, P, Alkalem fosfataz (ALP), PTH, glukoz, kreatinin, kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit değerlerine bakıldı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınç değerlerine, kalp hızlarına, elektrokardiyogramlarına bakıldı. Hastaların arteriyel ultrasonografik görüntülemeleri yapıldı ve CIM kalınlıklarına bakıldı.

Çalışmamızda, D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler ileti sistem üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla EKG parametreleri incelendi.

D vitamini eksik grubun Pmax ve Pdis değerleri D vitamini yetersiz gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ). D vitamini eksik grubun QTmax ve QT dis değerleri D vitamini yetersiz gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.005$ ). D vitamini eksik grubun QTcmax değeri D vitamini yetersiz gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ). D vitamini eksik grubun QTcdis değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasında Tpe, Tpe / QT ve Tpe / QTc değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Çalışmamızda D vitamini eksikliğinin Pmax, Pdis, QTmax, QTdis, QTcmax ve QTcdis sürelerinde anlamlı düzeyde uzama yaptığını saptadık.

Çalışmamız ülkemizde pediatrik populasyonda D vitamini eksikliği ile arteriyel sertlik ilişkisini ortaya koymak açısından ilk çalışmadır. Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile arteriyel sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmadık ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, çocuklarda D vitamini eksikliğinin kalbin ileti sistemi üzerinde olumsuz etki yaptığını ve bunun çocukluk yaşta daha çok subklinik etkilenme şeklinde olduğu sonucuna vardık. Arteriyel sertlik ilişkisinin ise yaşlanmayla birlikte daha somut bir şekilde ortaya çıkabilecek bir süreç olabileceğini düşündük. D vitamini eksikliği kardiyovasküler açıdan birçok olumsuz durumu ortaya çıkarabilmektedir. Bu yüzden D vitamini eksikliğinin tanı ve tedavisi açısından tüm hekimler uyanık olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini, arteriyel sertlik, kalbin ileti sistemi

## ABSTRACT

Vitamin D is a steroid-structure hormone which is known to have an important role for bone metabolism and neuromuscular functions. Vitamin D is also considered to have positive effects on the conduction system of the heart and reduction of arterial stiffness through enhancing immune functions, performing anti-inflammatory activity and enabling endothelium-mediated vasodilation. Deficiency of Vitamin D still remains as a public health problem in Turkey like in many other regions of the world. This study aims at researching the effects of Vitamin D deficiency on arterial stiffness and the conduction system of the heart in children.

101 children, who had applied to Yüzüncü Yıl University Children Health and Diseases polyclinics between October 2017 and July 2018, were included in our study. All patients were aged between 2 and 18, and none of them had any chronic diseases reported. Patients were classified into 3 groups based on Vitamin D level. Group 1 had Vitamin D value of 0-12 ng/ml (Vitamin D-deficient); Group 2 had value of 12-20 ng/ml (Vitamin D-insufficient); and Group 3 had value of 20 ng/ml or higher (the control group). On application to polyclinics, patients were examined for their body weight, height, and biochemical parameters including 25 hydroxi vitamin D<sub>3</sub>, Ca, P, alkaline phosphatase (ALP), PTH, glucose, creatinine, cholesterol, HDL, LDL and triglyceride values. Patients' systolic and diastolic blood pressure values, heart rates, and electrodiagrams were also evaluated. Arterial ultrasonographic screenings and CIM thickness measurements were performed for patients.

EKG parameters were analyzed in our study in order to evaluate the effects of Vitamin D deficiency on cardiovascular conduction system.

P<sub>max</sub> and P<sub>dis</sub> values for Vitamin D-deficient group were significantly higher compared to both Vitamin D-insufficient group and the control group ( $p < 0.05$ ). QT<sub>max</sub> and QT<sub>dis</sub> values for Vitamin D-deficient group were also significantly higher than the values for Vitamin D-insufficient group and the control group ( $p < 0.005$ ). In addition, QT<sub>cmax</sub> value for Vitamin D-deficient group was significantly higher than the values for Vitamin D-insufficient group and the control group ( $p < 0.05$ ). Also, QT<sub>cdis</sub> value for Vitamin D-deficient group was significantly higher than the value for the control group

( $p < 0.05$ ). No meaningful difference was observed among 3 groups in terms of Tpe, Tpe / QT and Tpe / QTc values ( $p > 0.05$ ).

In our study, we found that Vitamin D deficiency significantly prolongs Pmax, Pdis, QTmax, QTdis, QTcmax and QTcdis time intervals.

Our study is the first study that attempts to show the relationship between Vitamin D deficiency and arterial stiffness in Turkey's pediatric population. We could not find a statistically meaningful association between Vitamin D level and arterial stiffness in our study ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, we found that Vitamin D deficiency in children imposes a negative effect on the conduction system of the heart, and such an effect is mostly in the form of subclinical exposure in childhood age. On the other hand, we think the association between Vitamin D deficiency and arterial stiffness may manifest itself in a more apparent form with aging. Vitamin D deficiency may result in several negative conditions for cardiovascular health. Thus, all physicians should be cautious with the diagnosis and treatment of Vitamin D deficiency.

**Keywords:** Vitamin D, arterial stiffness, conduction system of the heart

## KISALTMALAR

<b>25 (OH) D</b>	: 25 hidroksi vitamin D
<b>25 (OH) D<sub>2</sub></b>	: 25 hidroksi vitamin D <sub>2</sub>
<b>25 (OH) D<sub>3</sub></b>	: 25 hidroksi vitamin D <sub>3</sub>
<b>1,25 (OH) D</b>	: 1,25 dihidroksi vitamin D
<b>1,24 (OH) D</b>	: 1,24 dihidroksi vitamin D
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B
<b>RANKL</b>	: Reseptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
<b>VDR</b>	: Vytamin D reseptör
<b>SPF</b>	: Sun protection factor
<b>SHR</b>	: Spontan hipertansif rat (Spontaneously hypertensive rat)
<b>TLR</b>	: Toll like reseptör
<b>RAAS</b>	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
<b>AV</b>	: Atriyoventriküler
<b>SA</b>	: Sinoatriyal
<b>ENOS</b>	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
<b>ADMA</b>	: Asimetrik dimetilarjinin
<b>UC</b>	: Ülseratif kolit
<b>CD</b>	: Crohn hastalığı
<b>VT</b>	: Ventriküler taşikardi
<b>VF</b>	: Ventriküler fibrilasyon
<b>AF</b>	: Atrial fibrilasyon
<b>P<sub>max</sub></b>	: En uzun P süresi
<b>P<sub>min</sub></b>	: En kısa P süresi
<b>P<sub>dis</sub></b>	: P dispersiyonu
<b>QT<sub>max</sub></b>	: En uzun QT süresi
<b>QT<sub>min</sub></b>	: En kısa QT süresi
<b>QT<sub>dis</sub></b>	: QT dispersiyonu
<b>QT<sub>c</sub></b>	: Corrected QT
<b>QT<sub>cmax</sub></b>	: En uzun QT <sub>c</sub> süresi
<b>QT<sub>cmin</sub></b>	: En kısa QT <sub>c</sub> süresi

<b>QTcdis</b>	: QTc dispersiyonu
<b>PWV</b>	: Pulse wave velocity
<b>HDL</b>	: High dencity lipoprotein
<b>LDL</b>	: Low dencity lipoprotein
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>DKB</b>	: Diyastolik kan basıncı



## 1. GENEL BİLGİLER

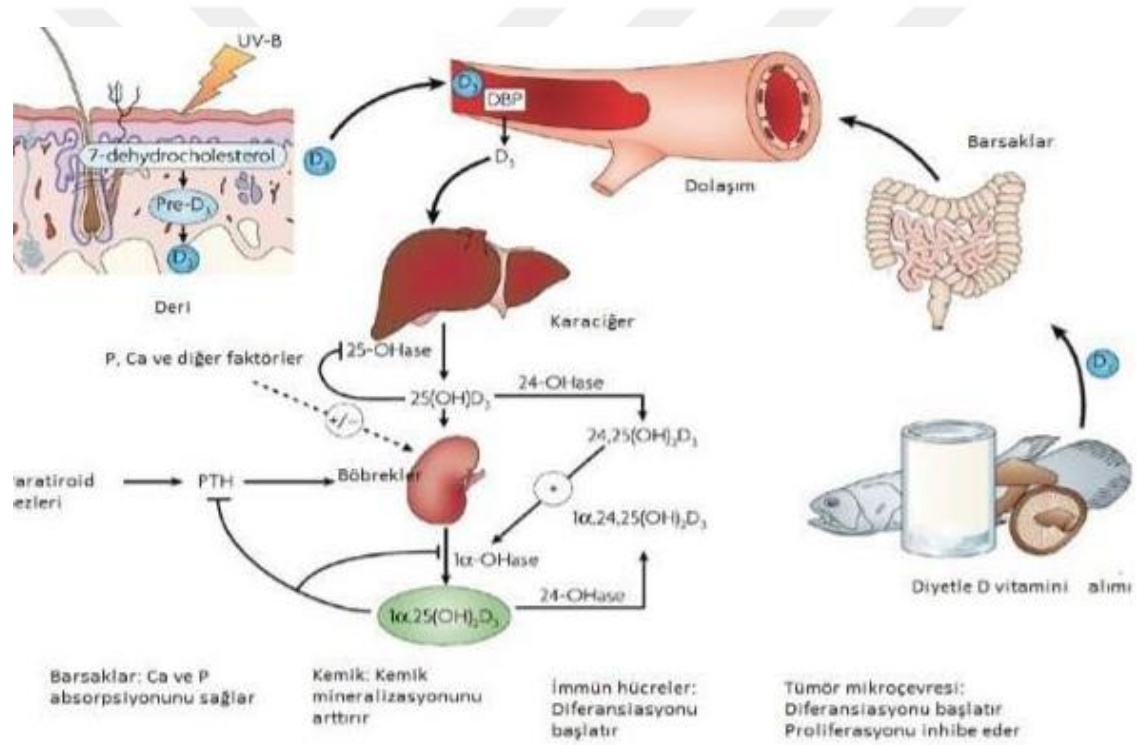
### 1.1. D Vitamini

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler fonksiyonlar açısından önemli rolü olduğu bilinen steroid yapıda bir hormondur. Pek çok vertebralı, D vitamini ihtiyacını yeterli güneş ışığı maruziyeti ile deriden fotokimyasal yolla sentezleyerek sağlamaktadır. Bu yüzden, D vitamini gerçek bir vitamin olmayıp, bir “prohormondur”. D vitamini, kalsiyum(Ca) ve fosforun(P) kan seviyelerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında gereklidir (1). İnsanlarda D vitamin eksikliği ve buna bağlı sağlık sorunları Avrupa'nın kuzeyinde sanayileşme ile paralel olarak başlamıştır. Hava kirliliği, kapalı ortamlarda yaşamın artması ile yirminci yüzyıla girerken Kuzey Avrupa ve Amerika'da çocukların % 80-90'ında raşitizm belirlenmiştir. Hess ve Unger 1921 yılında güneş ışınlarına maruz bırakılan raşitik çocuklarda belirgin iyileşme gözlemlemişlerdir. Böylece, besinlerin D vitamini ile güçlendirilmesi gündeme gelmiştir. Bu sebeple Birleşik Devletler'de süt, bebek mamaları, kahvaltılık tahıllı besinler ve diğer bazı besinler D<sub>2</sub> vitamini veya D<sub>3</sub> vitamini ile güçlendirilmiştir. Ancak 1950'li yıllarda İngiltere'de hiperkalsemi vakalarının bildirilmesi üzerine Avrupa genelinde D vitamini ile güçlendirilmiş süt ürünlerine yasaklama getirilmiştir (2). Ulusal Sağlık ve Beslenme Grubu'nun (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde adölesan ve erişkinlerin sadece dörtte birinde D vitamini seviyesi yeterlidir ve çocukların da % 61'inde D vitamin yetersizliği mevcuttur (3) Mevcut veriler D vitamin eksikliğini giderek artan önemini ortaya koymaktadır. D vitamini düzeylerinin kanda tespit edilebilmesini sağlayan teknik gelişmeler sonrası yapılan çalışmalarda, genel düşüncenin aksine erişkin ve sağlıklı olduğu tahmin edilen bireylerde de D vitamin eksikliğini tahmin edilen düzeylerin oldukça üzerinde olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliğinde gelişebilecek olumsuz durumlar göz önüne alındığında, sık görülen bu durumun aslında ciddi bir sağlık sorunu olduğu anlaşılmaktadır.



### 1.1.1. D Vitamin Metabolizması

İnsanlarda D vitamini iki farklı şekilde bulunur. Bunlar 28 karbon molekülü içeren vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve 27 karbon molekülü içeren vitamin D<sub>3</sub>'tür (kolekalsiferol). Vitamin D<sub>3</sub>, deride güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Güneşin 290-315 nanometre dalga boyundaki ultraviyole B (UVB) ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D<sub>3</sub>'e ve sonrasında ardışık izomerizasyon ile vitamin D<sub>3</sub>'e dönüştürülür. Vitamin D<sub>3</sub> dışarıdan diyetle, güçlendirilmiş mandıra ürünleri ve yağlı balıklarla alınabilir. Özellikle ringa balığı ve uskumru vitamin D<sub>3</sub> açısından oldukça zengindir. Vitamin D<sub>2</sub> ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması ile oluşur (4).

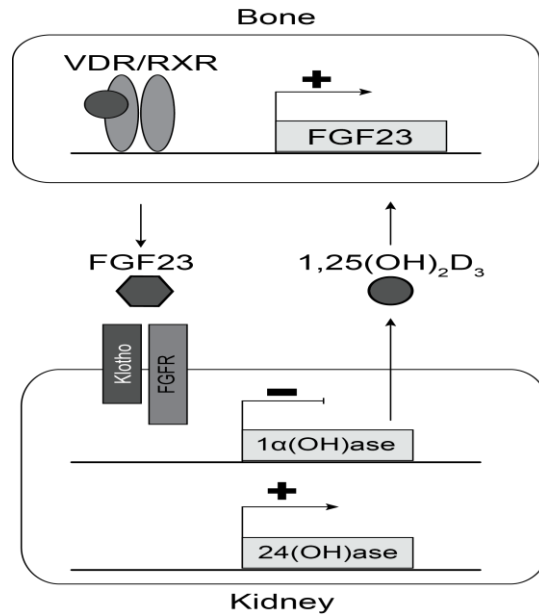


Şekil 1. D Vitamini Sentezlenmesi ve Metabolizması

### 1.1.2. D Vitamin Metabolizması ve Etkileri

Güneş ışınlarının etkisi ile oluşan vitamin D<sub>3</sub>, ihtiyacın % 90-95'ini karşılar. Deriden sentezlenen ve besinlerle alınan vitamin D<sub>3</sub> ve vitamin D<sub>2</sub>, karaciğerde 25 Hidroksilaz enzimi ile (CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25 enzim sistemlerini içerir) 25 hidroksi (OH) vitamin D<sub>3</sub> ve 25OH vitamin D<sub>2</sub>'ye dönüştürülür. CYP2R1 enzimi anahtar enzimdir ve bu enzimdeki homozigot mutasyon dolaşımda düşük 25 (OH) D<sub>3</sub> düzeyi ile

vitamin D eksikliğinin klasik semptomlarına yol açar (5). 25(OH)D, hem 25(OH) D<sub>3</sub> hem 25(OH) D<sub>2</sub>'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentezlenen 25(OH)D kanda D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek tübül hücrelerine taşınır. DBP'in aminoasit yapısı albümine benzemektedir ve 25 (OH)D, 1,25 (OH)D ve 24,25 (OH)D metabolitlerine yüksek affinite ile bağlanır (4, 6). DBP-25 (OH)D kompleksi, proksimal renal tübül hücrelerine ulaşır. Burada serbest hale gelen 25(OH)D, mitokondrideki sitokrom P450 monooksijenaz 25 OH vitamin D, 1- alfa hidroksilaz enzim sistemi (CYP27B1) ile aktif form olan 25(OH)D<sub>3</sub>'e dönüştürülür. Eğer 1,25 (OH)D kanda yeterli seviyede ise 25 (OH)D'nin bir kısmı daha az aktif olan ve katabolize edilen 24,25 (OH)D'ye dönüştürülür. Hürelere bağlanan aktif 1,25 (OH) D<sub>3</sub> hücre düzeyinde iki farklı yol ile işlevsel hale gelir. Bu yollar yavaş 'genomik' ve hızlı 'genomik olmayan' yollar olarak adlandırılır (7). Genomik yolda DBP'lerle dokulara taşınan 1,25 (OH) D<sub>3</sub> hücre içine girerek D vitamin reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. VDR, steroid, tiroid hormonu ve retinoik asit reseptörleri gibi DNA'dan RNA transkripsiyonunu düzenler (8, 9). Bu kompleks, retinoik asit-X reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Bu üçlü kompleks, D vitaminine duyarlı elementler (VDRE) ile bazı genlerin (osteokalsin, Ca bağlayan protein, 24 hidroksilaz gibi) transkripsiyonunu artırırken, bazı genlerin ise (IL-12 gibi) transkripsiyonunu azaltır.



**Şekil 2.** Vitamin D'nin Genomik Yolak Üzerinden Etkisi

Genomik olmayan yolakta ise D vitamini plazma membranındaki D vitamini reseptörlerine bağlanıp sitoplazma içerisinde protein kinaz C, mitojenle aktive olmuş protein kinaz, fosfolipaz A2 ve fosfolipaz C gibi ikincil mesaj yollarını aktive eder (7, 10). Bu yolak sonucunda hücre membranındaki Ca kanalları aktifleşir. Bu yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kaslarda, kalp kası hücrelerinde, barsak hücrelerinde ve monositlerde aktif haldedir. Bu yolağın psöriazis, tip 1 diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (4, 6).

D vitamininin kemik metabolizması üzerine üç temel etkisi vardır:

1- D vitamini, barsaktan Ca Emilimini artırır. Barsak epitel hücrelerinde VDR' ne bağlanan D vitamini Ca bağlayan proteinin sentezini artırarak Ca'un aktif transportunu sağlar. Ca aktif transportun yanı sıra, barsaklardan ve hücre kenarlarından difüzyonla da emilir. Aktif transportta eşik değeri varken difüzyon sisteminin eşik değeri yoktur ve difüzyon diyetle alınan Ca miktarına bağlıdır. D vitamini varlığında diyetdeki Ca'un % 30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde bu oran % 10-15'e düşer. D vitamini, barsaklardan P Emilimini de artırır.

2- D vitamini, kemik dokusuna etki ederek Ca mobilizasyonunu artırır. Bunun için, parathormon (PTH) ile birlikte çalışır (11, 12). Aktif D vitamini, kemik dokusunda osteoblastlardaki VDR'ne bağlanarak osteoblastlarda RANKL proteinin sentezini artırır. RANKL proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanır ve preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar, çeşitli hidrolitik enzimler vasıtasıyla kemik matriksten Ca ve diğer minerallerin mobilizasyonunu sağlar.

3- D vitamini, böbreklerden Ca Emilimini artırır. Renal distal tübül hücrelerinden filtre edilen Ca'un %1'i geri emilir. D vitamini, PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki eder. Ca düşüklüğünde ilk etapta D vitamini barsaklardan Ca ve P Emilimini artırır. Bu yeterli olmazsa, PTH kemik Ca'unu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. PTH ve hipofosfatemi, böbreklerde 1,25 (OH) D<sub>3</sub> sentezini arttıran en önemli faktörlerdir (12, 13). PTH, renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde Ca Emilimini artırırken P atılımını artırır. Hipofosfatemi ise PTH'dan bağımsız şekilde böbreklerde 1,25 (OH) D<sub>3</sub> sentezini uyarır (4, 6).

### 1.1.3. D Vitamin Eksikliği Nedenleri

Her ne kadar kalıtsal veya ikincil D vitamin metabolizma bozukluklarına bağlı D vitamin eksikliği görülse de ülkemizde en sık sebep vitaminin ciltten yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımıdır. Tablo 1’de D vitamin eksikliği nedenleri görülmektedir (14).

**Tablo 1.** D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri

#### 1- D vitamininin yetersiz sentezlenmesi ya da yetersiz alımı

- Yetersiz güneş ışını maruziyeti
- Tüketilen besinlerin D vitamin içeriklerinin düşük olması
- Gebelikte kötü beslenme
- Koyu cilt rengi

#### 2- Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi

- Kolestatik karaciğer hastalıkları
- Pankreatik yetmezlik
- Biliyer obstrüksiyon
- Çölyak hastalığı
- Kısa barsak sendromu

#### 3- D vitamini metabolizması bozuklukları

Sitokrom P 450 enzim sisteminin indüksiyonu (fenitoin fenobarbital, rifampisin)

- 25- OH D vitamin sentezindeki bozukluk
- Ağır karaciğer hastalığı
- 1,25(OH) vitamin sentezinde düşüklük
- İlerlemiş böbrek hastalıkları
- Kalıtsal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (D vitamini bağımlı raşitizm tip 1)
- 1,25-OH vitamin D’ye son organ direnci (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2)

Birçok vertebralı canlı D vitamini ihtiyaçlarını güneş maruziyeti ile sağlar (2). Güneş ışığına yetersiz maruziyete bağlı raşitizm gelişimi ilk defa 1822’de Sniadecki tarafından tanımlanmıştır (15). 290-315 dalga boyundaki UVB ışınlarına maruziyetin

raşitizmi önlediği ve de tedavi ettiğinin anlaşılmasına kadar yüz yıl geçmiştir. 1930'lu yılların başlarında Amerika'da raşitizmi önlemek amacıyla güneş ışığı maruziyetinin faydalarını anlatan ve aileleri bilgilendiren birimler kurulmuştur. 1930'lu yıllarda Amerika ve Avrupa'da sütün 100 IU D vitamini ile zenginleştirilmesi raşitizmi önlemede etkili bulunmuştur. Daha sonra 1950'li yıllarda Büyük Britanya'da hiperkalsemi patlaması yaşanması üzerine, sütün D vitamini ile zenginleştirilmesi bunun nedeni olarak suçlanmıştır ve sütün D vitamini ile zenginleştirilmesi yasaklanmıştır. Sonraki yıllarda Finlandiya ve İsviçre sütü D vitamini ile zenginleştirmeye başlamıştır. Amerika'da süt ve yoğurt, margarin gibi 22 süt ürünleri, kahvaltılık gevrekler D vitamini ile zenginleştirilmektedir. İngiltere'de D vitamini ile zenginleştirilmiş süt ve suplemantasyon diyeteki D vitamininin ana kaynağını oluşturmaktadır. D vitamini eksikliğinin zenginleştirilmiş besinlerle önlenebileceği ve riketsin gözlenmeyeceği düşünülürken, son zamanlarda D vitamini eksikliği yeniden keşfedildi ve D vitamininin rikets dışında birçok hastalıkta rol oynayabileceği çalışmalarda gösterildi. Bener ve ark. nın 16 yaş altındaki 458 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada, D vitamini eksikliği 11-16 yaş grubunda %61,6, 5- 10 yaş grubunda %28,9 ve 5 yaş altında %9,5 olarak tesbit edilmiştir (16). Andıran ve arkadaşlarının 0-16 yaş grubu 440 çocuk ve adolesanda yaptığı çalışmada, populasyonun %40'ında serum D vitamini 20 ng/ml'nin altında tesbit edilmiştir (17). Ülkemizde, yakın zamanda, Solak ve arkadaşlarının 35667 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada çocukların % 76.25' inde vitamin D düzeyi 20 ng / ml' den düşük bulunmuştur (18).

#### **1.1.4. Ciltte D Vitamin Sentezini Etkileyen Durumlar**

Deriye penetre olan güneşin UVB fotonlarının sayısını etkileyen faktörler ve derideki 7-dehidrokoleserolün düzeyindeki değişiklikler, ciltte D vitamini sentezini etkiler (19). Pigmentasyonu sağlayan melanin ciltte bulunur ve güneş ışınları açısından etkin bir filtredir. 290 nanometre ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınları emilerek epidermal provitamin D<sub>3</sub> ile UVB fotonları için yarışır. UVB fotonlarını etkin olarak emer, prokalsiferolün fotosentezini azaltır. Ciltteki melanin pigmenti ile provitamin D<sub>3</sub> sentezi arasında ilişki yoktur. Cilt, en fazla kendi provitamin D<sub>3</sub> içeriğinin %10-20'si kadar provitamin D<sub>3</sub> sentezler. Güneş ışığına uzun süre maruziyette bile provitamin D<sub>3</sub> biyolojik olarak inaktif iki ürün olan lumisterol ve taşisterole dönüşür.

Zenciler, koyu renk cilde sahip olan ve melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda güneş koruyucu faktör (SPF) kullanımına benzer olarak cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde %99 azalma tespit edilmiştir (1, 19, 20). Yaşlandıkça ciltteki D vitamini öncülü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır. Bu da cildin D vitamin sentezleme kapasitesini azaltır (1, 19, 20). Güneş koruyucular; SPF içeren koruyucular cilt kanseri, cilt yanıkları gibi istenmeyen etkileri önlemekle birlikte ciltteki D vitamin sentezini de azaltmaktadır. SPF 8 içeren koruyucular, D vitamininin ciltteki sentezini %95 oranında azaltırken SPF 15 koruyucular %99 azaltır (1, 19, 20). Mevsimler ve enlem; günün belirli saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki D vitamin sentezini etkiler. Güneş, kış aylarında dünyaya daha yakın olmasına rağmen güneş ışınları daha oblik açı ile dünyaya düşer ve ışınlar ozon tabakasından daha fazla absorbe olur. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları oblik açıyı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemde, Kasım-Şubat ayları arasında Dünya'ya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla D vitamin sentezi vardır. Aynı şekilde, sabahın erken saatleri ve öğleden sonra geç vakitlerde oblik açı nedeniyle yaz aylarında bile D vitamin üretimi az olabilir. Saat 10.00-15.00 arası ciltte D vitamin sentezi için yeterli UVB fotonlarının ulaştığı ideal saatlerdir (19).

Giyim; kapalı giyim tarzı, yeterli UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki D vitamin sentezini azaltır (19).

Obezite; D vitamini, yağda çözünen ve vücutta depolanan bir vitamindir. Fazla sentezlenen kısım vücutta yağ dokusunda depolanır ve kışın kullanılır. Obezlerde, abdominal yağ dokusunda 4-400 ng/g vitamin D<sub>2</sub> ve vitamin D<sub>3</sub> saptanmıştır. Bu nedenle, obez bireylerde D vitamin eksikliği riski daha fazladır (19).

Hava kirliliği; emilebilen UVB fotonu miktarını azalttığı için ciltteki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine sebep olabilir (20).

### **1.1.5. D Vitamin Durumunun Değerlendirilmesi**

Serum 25(OH)D düzeyi, dolaşımdaki D vitamin durumunun değerlendirmede en iyi göstergedir (21). Yarılanma süresi sağlıklı bireylerde yaklaşık 2-3 haftadır. Buna

karşılık D vitamininin 1-2 gün ve 1,25 (OH) D<sub>3</sub>'nin 12-24 saattir. Bu nedenle serum 25 (OH)D düzeyi, D vitamini eksikliklerini değerlendirmede kullanılan temel parametredir. Plazma 1,25 (OH)D düzeyi, D vitamini eksikliği durumlarında normal, hatta yüksek (nadiren düşük) saptanabilir, bu nedenle D vitamini durumunu değerlendirmede kullanılmaz. D vitamin eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyleri belirleyecek sınır değerlerini tanımlamak ve belirlemek güçtür (22, 23, 24). 25 (OH)D düzeyi ölçümü, D vitamin depolarını değerlendirmede en güvenli ve sabit göstergedir. Son yıllarda adölesan ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda, serum 25 (OH)D düzeyi 50 ng/ml ‘‘muhtemel zararlı sınır’’ olarak belirlenmiştir (25). PTH’u aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 30 ng/ml olduğundan D vitamini için yeterli düzey >30 ng/ml olarak kabul edilmekteydi (26). Tablo 2’de erişkin ve adölesanlardaki serum 25 (OH)D düzeylerine göre D vitamin durumu gösterilmektedir (25).

**Tablo 2.** Serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyinin değerlendirilmesi

Vitamin D durumu	25(OH) D <sub>3</sub> düzeyi
Eksiklik	< 12 ng/ml
Yetersizlik	12-20 ng/ml
Normal	20-50 ng/ml
Muhtemel zararlı sınır	>50 ng/ml

### 1.1.6. D Vitamin ihtiyacı

D vitamini eksikliği olmaması için doğumdan itibaren ilk bir yıl 400 IU, 50’li yaşlara kadar 200-400 IU ve 50 yaşından sonra ise 400-600 IU D vitamini alınması ve günde 5-15 dakika güneş ışınları ile karşılaşma önerilmektedir (4). Ayrıca, daha eski yapılan çalışmalarda genel sağlık ve iyilik hali için 25 (OH)D düzeyinin 30 ng/ml olması gerektiği belirtilmekteydi. Bu nedenle serum 25 (OH)D düzeyini 30 ng/ml’ye yükseltmek için çocuk ve erişkinlere günde 800-1000 IU D vitamin alımı önerilmekteydi. Amerikan Pediatri Akademisi de yaşamın ilk birkaç günü içinde başlayarak tüm bebeklere, çocuklara ve adölesanlara günde 400 IU D vitamini önermektedir. Hastanede yatarak izlenen veya prematüre doğan bebeklerde hastanede kalış süresinin uzunluğu, güneş ışığına maruz kalmanın azalmasına ve ciltten D vitamini sentezinin yetersizliğine yol açarak D vitamini düzeyini olumsuz yönde etkiler (27). Fototerapi esnasında (UVB ışını içermediği için) ciltten D vitamini sentezlenemez. Total parenteral beslenme,

güçlendirilmemiş formül mama ve anne sütü de bu bebeklerde Ca, P ve D vitamini yetersizliğine neden olur. Bu sebeplerle, prematüre bebekler metabolik kemik hastalığı gelişmesi açısından yüksek riske sahiptirler. Bu durum, yetersiz Ca, P, D vitamini alımı ve ekstremitelerin hareketsizliği sonucu gelişen çoklu etyolojiye sahip bir hastalıktır (21). Annedeki 25(OH)D kolayca plasenta yoluyla fetüse geçer. Gebeliğin 24. haftasında fetal böbrekler endokrin etki, diğer dokular parakrin etki için 1,25(OH)D'yi sentezleyebilme yeteneği kazanır. Hem preterm hem de term bebekler için doğumda yenidoğanın serum 25(OH)D düzeyi, annenin serum 25(OH)D düzeyinin %50-70'i kadardır (28, 29).

### **1.1.7. D Vitamininin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri**

Vücutta çoğu doku ve hücrelerde VDR bulunmasının anlaşılması üzerine D vitaminin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu, D vitamin metabolizmasının klasik etkilediği organlardır. Son yıllarda ise beyin, kalp, mide, pankreas, akciğer, deri, meme, üreme organları, T ve B lenfositler, monositler gibi pek çok organda ve hücrede VDR varlığı gösterilmiştir (4). D vitamini, hem Ca metabolizması hem de diğer sistemler üzerine olan etkilerini, hücre içi ve hücre dışı VDR'leri aracılığıyla gösterir. Ayrıca, 25(OH)D vitamininin böbrek dışı dokularda CYP27B1 enzimi ile 1,25(OH)D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir (4, 21, 30). Tüm bu veriler D vitamininin parakrin ve otokrin düzenleyici özellikleri olduğunu göstermektedir (27, 31). 25(OH)D vitamininin, parakrin ve otokrin etkilerle böbrek dışı hidroksilasyonu hücre proliferasyonunu inhibe ederek, hücrel farklılaşmayı sürdürerek ve immün sistemi düzenleyerek etki eder (27). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, düşük serum 25 (OH)D düzeylerinin, çeşitli kanser tipleri (meme, prostat, kolon), otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve multipil skleroz), kas-iskelet sistemi hastalıkları, nörolojik hastalıklar, diyabet, allerjik hastalıklar ve astım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (4, 2, 32). Ayrıca, düşük vitamin D düzeyi; preeklampsi, osteoporoz, diş çürükleri, kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, kalp yetmezliği) ve şizofreni ile de ilişkilidir.



### **1.1.8. D Vitamininin İmmünolojik Etkileri**

D vitamininin immün sistem üzerindeki düzenleyici etkisiyle ilgili bilgilerimiz günbegün artmaktadır. 25 (OH)D'nin CYP27B1 enzimi ile 1 alfa hidroksilasyonu, birçok doku ve hücrede gerçekleşir. Lokal olarak sentezlenen 1,25 (OH)D vitamini parakrin etkiyle immün yanıtı düzenler. D vitamini; T ve B lenfositler, makrofaj, monosit, dendritik hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin farklılaşması ve düzenlenmesi yanında in vivo ve in vitro sitokin üretimini de düzenlemektedir. IL-2, interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) ve TNF- $\alpha$  üretiminde azalma, IL-6 ekspresyonunun inhibisyonu ve B lenfositler tarafından otoantikorların üretimini ve sekresyonunun baskılanmasını sağlar. CD4+ T lenfositlerin aktivasyonunun ve farklılaşmasının düzenlenmesi, Tregülatör(reg) hücrelerin sayı ve fonksiyonlarının artırılmasını, in vitro monositlerin dendritik hücrelere dönüşmesinin baskılanmasını, Th1 hücreler tarafından IL-2, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  üretiminin azaltılıp Th2 hücrelerin fonksiyonlarının uyarılmasını, Th1 hücrelerin IL-17 üretiminin baskılanmasını ve NK hücrelerinin in vitro stimülasyonunu sağlar (33).

Sonuç olarak, D vitamini adaptif immün sistemde aşırı inflamatuvar yanıtları engeller. Böylece inflamasyona bağlı aşırı hücre ve doku harabiyeti önlenir. İnflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-12 ve TNF- $\alpha$ ) artmış üretimlerinin D vitamini tarafından sınırlandırılması ile düzenlenir.

#### **1.1.8.1. D Vitamininin Doğal İmmün Fonksiyonlara Etkisi**

D vitamininin doğal immüniteye etkisi, antimikrobiyal fonksiyonları desteklemesi ve inflamatuvar aktiviteyi baskılaması sayesinde gerçekleşir.

İnsan monositlerinin 1,25(OH)D ile tedavisi, toll benzeri reseptörlerden (TLR) TLR-2 ve TLR-4'ün ekspresyonunu baskılar. TLR'ler, erken dönem inflamatuvar cevapların başlangıcında önemlidir. 1,25(OH)D ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması, proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- $\alpha$ ) üretimini azaltır. Ayrıca D vitamini, efektör immün cevabı azaltır ve insan antimikrobiyal peptid (AMP) sentezini uyarır.

İnsanlardaki tek katelisinin ailesinden olan AMP "insan katelisinin antimikrobiyal peptid-18" (hCAP); nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve

keratinositlerde bulunmaktadır. hCAP geni, VDR bağlama bölgesi içerir. Böylece 1,25(OH)D vitamini insan monosit, nötrofil, keratinosit ve solunum epitelinde hCAP ekspresyonunu arttırır. Bu durum, D vitamini ile enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (34).

#### **1.1.8.2. D Vitamininin Efektör T Lenfosit Fonksiyonlarına Etkisi**

D vitamini, doğal immüniteye etkisinin yanı sıra direkt olarak efektör T lenfosit fonksiyonlarını da düzenler. İn vitro çalışmalarda, 1,25(OH)D'nin T hücre proliferasyonunu, IL-2 yapımını ve Th1 hücrelerden IFN- $\gamma$  yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. D vitamininin, Th2 hücrelerden sentezlenen sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 üzerine etkisi daha az bilinmektedir. 1,25(OH)D'nin IFN- $\gamma$  üreten CD4+T hücreleri azaltmasının yanı sıra IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırdığı ve Th2 cevabını arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (35, 36). 1,25(OH)D'nin IL-4 yanıtını etkilemediği fakat IFN- $\gamma$  üreten hücreleri azalttığını gösteren çalışmalar da vardır. İn vitro çalışmalarda 1,25(OH)D konsantrasyonunun Th2 cevabına etkisini belirlemede önemli olabileceği, çok az veya çok fazla D vitamininin allerjik immün cevabı başlatabileceği ileri sürülmüştür (37).

#### **1.1.8.3. D Vitamininin Treg Hücre Fonksiyonlarına Etkisi**

1,25 (OH)D varlığında dentritik hücrelerde (DC), antijen sunan moleküllerin (CD1a ve MHC Class 2 ve ko-stimulatör moleküller CD40, CD80 ve CD86 gibi) yüzey ekspresyonu azalır ve tam olgunlaşamaz. Proinflamatuvar sitokin IL-12 üretimi azalır ve antiinflamatuvar sitokin IL-10 yapımı artar. 1,25(OH)D verilen DC'ler, T hücre proliferasyonunu uyaramaz. 1,25(OH)D vitamini verilen DC'ler, CD4+CD25-T hücreleri ile kültüre edilirse baskılayıcı aktivitesi olan CD4+FoxP3+Treg hücreler uyarılır. 1,25(OH)D aynı zamanda CD4+T hücrelerine direkt etki ederek IL-10 sekrete eden CD4+Treg hücre miktarını arttırır (37).

#### **1.1.8.4. D Vitamini ve Enfeksiyon Hastalıkları**

D vitamini yetersizliği/eksikliği, pek çok hastalıkla ilişkilidir. D vitamini, enfeksiyon hastalıkları ve vücut savunma mekanizmaları ile ilgili birçok teori vardır;

Birincisi; 1,25(OH)D vitamini cildi, gastrointestinal sistemi, solunum yollarını ve genitoüriner sistemi yaralanma ve mikroorganizmaların invazyonundan korur. Bunu, hücreler arası sıkı bağlantı (okludin), gap bağlantı (konneksiyon 43) ve adheren bağlantı sağlayan proteinlerin fonksiyonlarını düzenleyerek sağlamaktadır.

İkincisi; D vitamini doğal immün yanıtta AMP (antimikrobiyal peptid) sentezini güçlü şekilde uyarır. Vücutta katelisin ve bazı defensinlerin yeterli üretimi dolaşımdaki yeterli 25(OH)D vitamini düzeylerine bağlıdır (38).

D vitamini yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklar arasındaki ilişkinin en tipik örneği tüberküloz enfeksiyonudur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, serum 25(OH)D düzeylerinde düşüklük ile tüberküloz enfeksiyonuna yatkınlık arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir. İnsan makrofajlarındaki TLR aktivasyonu ile VDR geninin upregülasyonu ve CYP27B1 enziminin uyarıldığını ve bunun AMP'lerden katelisin uyarımını sağlayarak intrasellüler tüberküloz basilinin öldürüldüğü yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (39). Aynı çalışmada siyah ırkın düşük 25(OH)D düzeyleri nedeni ile tüberküloz enfeksiyonuna daha yatkın oldukları savunulmuştur. Otokrin yolla 1,25(OH)D vitamin sentezi ancak yeterli 25(OH)D vitamini varlığında aktive olur. D vitamini, tüberküloz basilinin nitrik oksit (NO) tarafından öldürülmesini de artırır (40). Davies ve ark., kültür pozitif tüberkülozlu hastaların serum 25(OH)D düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Yakın zamanda Londra'da Hint popülasyonu ile yapılan çalışmada da aktif tüberküloz olanlarda vitamin D eksikliği, kontrol grubu olarak seçilen enfekte olmayan ev halkına göre daha sık bulunmuştur (41).

Çocuklardaki enfeksiyon hastalıkları, tüm dünyada en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Birçok epidemiyolojik çalışmada, çocuklarda D vitamini düşüklüğüyle solunum yolu enfeksiyonları ve/veya hastaneye yatma arasındaki ilişki gösterilmiştir. Najada ve arkadaşları solunum yolu hastalığı sebebiyle hastanede yatan infantlarda nutrisyonel rikets sıklığını yüksek bulmuşlardır (42). Wayse ve arkadaşları ise Hindistan'da özel bir hastaneye başvuran, riketsi olmayan fakat alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olan çocukları araştırmışlar ve çalışmalarında hayatın ilk 4 ayında D vitamini takviyesi almadan sadece anne sütü ile beslenmenin ağır ASYE için bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (43). Karatekin ve arkadaşları ise akut ASYE'nun 25(OH)D düzeyi düşük yenidoğanlarda daha sık olduğunu saptamışlardır (44).

Viral enfeksiyon sıklığı, özellikle çocukluk yaş grubunda, ciltte D vitamin sentezinin yetersiz olduğu kış aylarında artmaktadır. Geçmişte yapılan birçok çalışmada yeterli vitamin D düzeyinin üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından koruyucu rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalardaki anahtar nokta, enfeksiyonlara yatkınlığın nutrisyonel riketsin bulguları ortaya çıkmadan başlamasıdır. Özellikle, hastane yatışı gerektiren enfeksiyon, ağır D vitamin eksikliğini değil D vitamin yetersizliğini yansıtır (42).

Kistik fibrozisli (KF) hastalarda malabsorbsiyon nedeni ile tüm yağda çözünen vitamin düzeyleri gibi (destek yapılmasına rağmen) 25(OH)D düzeyi de düşüktür. KF'li hastalarda ağır akciğer enfeksiyonları sıklıkla hastane yatışı gerektirir. Tedavide antibiyotik direnci önemli bir problemdir. Antibiyotik tedavisinin etkinliğini arttırmak için bu hastalarda AMP kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yim ve arkadaşları 1,25 (OH)D vitamini ile bronşial epitel hücrelerinin antibakteriyel aktivitelerinin arttığını göstermişlerdir (42). Bu sonuç, inhale 1,25 (OH)D vitamini ile katelisin salınımının artırılmasını gündeme getirmiştir.

Viral RNA, solunum yolu epitelinde aktif D vitamin ve katelisin sekresyonunu uyarırken, bakteriyel organizma hücre duvar komponentleri uyarmaz. D vitamini, monositlerde hidrojen peroksit sekresyonunu da uyarır. İnsan nötrofil defansinleri ve hBD-2, respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), influenza A virüs, parainfluenza virüs ve adenovirüse etkilidir (45).

VDR gen polimorfizmi ile ilgili çalışmalar da ilgi çekicidir. RSV bronşiolitine genetik yatkınlığın araştırıldığı bir çalışmada, VDR'ü ve doğal immün fonksiyonlarla ilgili genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) arasında önemli ilişki gösterilmiştir (46).

TaqI ve FokI restriksiyon Roth ve arkadaşlarının çalışmasında, VDR için iki SNPs olduğunu göstermişlerdir. VDR'nin ff genotipi olanlar, daha az aktif VDR kodlamakta ve hücrelerin antimikrobiyal aktivitesi ve D vitamini kullanımı azalmaktadır. Bu genotipe sahip çocukların RSV bronşioliti geçirme olasılığı yüksek saptanmıştır. Akut bronşiolitin sık görüldüğü dünyada, D vitamin desteği ile hastalığın insidansında azalma olabileceği savunulmuştur (47).

### 1.1.9. D Vitamininin Kardiyovasküler Sistem Üzerinde Etkileri

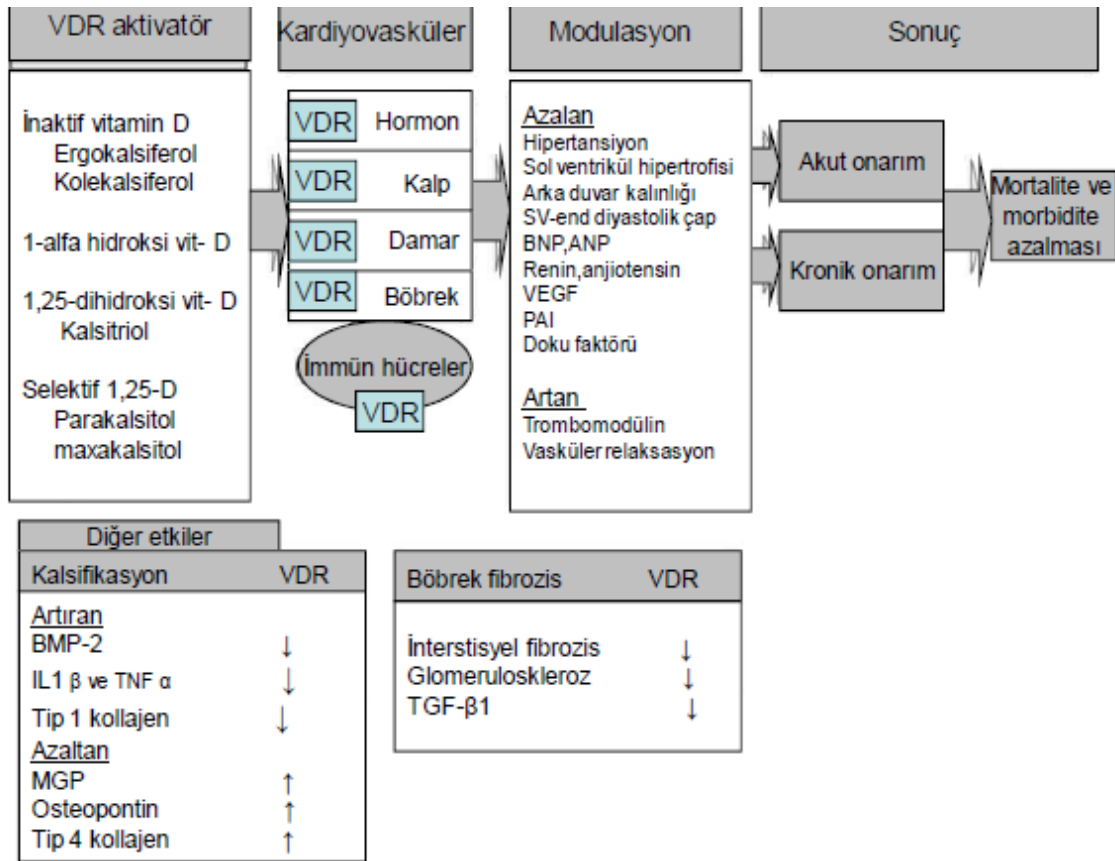
Renin-anjiyotensin sistemi, volem ve elektrolit dengesinin temel düzenleyicilerinden biridir. Hayvan deneylerinde D vitamininin renin-anjiyotensin sistemi üzerinde düzenleyici etkisi saptanmıştır. Vitamin D reseptörü bulunmayan veya 1-alfa hidroksilaz gen üretim bozukluğu olan farelerde, hiperreninemik hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi gelişimi izlenmiştir. 1.25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> tedavisi ile bu etkilerin geri dönüşümlü olduğu belirlenmiştir. Bu etki D vitamininin renin transkripsiyonunu baskılaması sonucu gerçekleşmektedir (48, 49).

Öne sürülen bir diğer mekanizma D vitamini eksikliği sonucunda gelişen hiperparatiroidinin, kardiyovasküler sistem üzerindeki multiple etkileridir. Sağlıklı popülasyona PTH infüzyonu yapılması sonrasında, hipertansiyon gelişmektedir (50). PTH düzeyi ile hipertansiyon ilişkisi halen aydınlatılamamış olmasına rağmen mevcut veriler ışığında, PTH'un vasküler düz kas hücrelerini etkileyerek, damar sertliğine ve aterosklerotik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (51). Hipokalseminin de diğer faktörlerden bağımsız şekilde, vasküler tonusu ve natriürezisi arttırmak suretiyle bu sürece katkıda bulunduğu iddia edilmektedir (52, 53).

D vitamini ve analogları; damar endoteli, makrofajlar ve düz kas hücreleri üzerinde de etkilidir. Molekül ve hücre biyolojisi araştırmacıları, vasküler düz kas, endotelyum ve kardiyomiyositlerde vitamin D reseptörlerinin bulunduğunu ve bunların primer 25(OH)D<sub>3</sub>'yi aktif form olan 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>'ye dönüştüren enzimatik sisteme sahip olduğunu göstermiştir. Vitamin D; renin-anjiyotensin sistemini regüle etmekte, vasküler düz kas çoğalmasını baskılamakta, insülin direnci ile endotelial hücre-bağımlı vazodilasyonu geliştirmekte, antikoagülan aktivite ile miyokardiyal hücre hipertrofisini inhibe etmekte ve makrofaj aktivitesi ile sitokin üretimini modüle etmektedir (48). Kalsitriolün, hücre içi serbest Ca seviyesini azaltarak, aortada endotel bağımlı kontraksiyonları inhibe ettiği düşünülmektedir (54).

D vitamini eksikliğinde lipid profilinde değişimler görülmektedir. Artmış periferik insülin direncinin ve serbest radikallerin, LDL oksidasyonu mekanizmalarıyla ateroskleroza katkısı olmaktadır.

D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, kardiyovasküler hastalık gelişim riskinden sorumlu tutulmuştur. Kalp yetmezliğinde D vitamini tedavisi ile inflamatuvar sitokin salınımının azaldığını gösteren çalışmalar, kısıtlı hasta sayısına rağmen, CRP'nin KAH riskini artırdığı bilgisi nedeniyle dikkat çekmiştir (55, 56). D vitamini eksikliği hem direkt, hem de indirekt olarak kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etki göstermektedir.



Şekil 3. D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerinde etki mekanizmaları (57).

### 1.1.9.1. D Vitamini Eksikliği ile Hipertansiyon İlişkisi

D vitamini birçok mekanizma ile kan basıncı kontrolü sağlamaktadır. Volüm ve elektrolit homeostazında önemli rol alan RAAS aktivasyonu, arteriyel hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Böbrekte juxtaglomeruler hücrelerden sentez edilen renin anjiyotensin II ve aldosteron sentezini uyarmaktadır. Direkt yoldan vazokonstriktör etkisiyle, indirekt yoldan su ve tuz tutulumuyla kan basıncını yükseltmektedir (58). Hipertansiyonu olan kişilerde renin aktivasyonu ile 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri arasında ters

bir ilişki bulunmuştur (59). D vitamini, 1,25(OH)<sub>2</sub>D veya D vitamini analogları ile tedavi sonrası RAAS aktivasyonunun incelendiği birkaç çalışmada renin ve anjiotensin II düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir (60, 61).

Hipertansiyon sıklığı coğrafi ve etnik farklılıklar göstermektedir. Kuzey yarımkürede hipertansiyon riski, güneyden kuzeye gidildikçe artış göstermektedir. Bu bilgi ultraviyole ışınların veya D vitamininin, hipertansiyona karşı koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmüştür (62). Vasküler endotel ve düz kas hücreleri, D vitaminine kardiyoprotektif gen yanıtı ile cevap vermektedir (38, 63).

Vitamin D düzeyi ile hipertansiyon riski arasında ilişki olduğuna dair görüş, hipertansiyon gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörü olan BMI (vucut kitle indeksi) ile 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> düzeyi arasındaki negatif korelasyonun da gösterilmesiyle kuvvetlenmiştir. Bir metaanalizde (10 çalışma ile yapılmıştır) D vitamini tedavisi sonrasında sistolik kan basıncında hafif bir düşme gözlenirken, diyastolik kan basıncı üzerine etki gözlemlenmemiştir (64). Dört farklı prospektif çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde serum 25-OH-vitamin D<sub>3</sub> düzeyi ile hipertansiyon riski arasında negatif korelasyon saptanmıştır (64). NHANES 3 (The Third Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında, antihipertansif tedavi almayan hastalarda, ortalama kan basıncı değerleri ile D vitamini düzeyinin ilişkili olduğu ve bu ilişkinin 50 yaş üzerinde kuvvetlendiği raporlanmıştır (65). German National Interview and Examination Survey, Health Professional Follow-up Study, Nurses Health Study gibi epidemiyolojik çalışmalarda, 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> düzeyi ile hipertansiyon gelişim riski arasında negatif korelasyon bulunmuştur (66). Randomize bir çalışmada, 1200 mg Ca ve 800 IU D vitamini tedavisi ile 8 hafta sonunda sistolik kan basıncında ortalama 13 mmHg düşüş izlenmiştir (67).

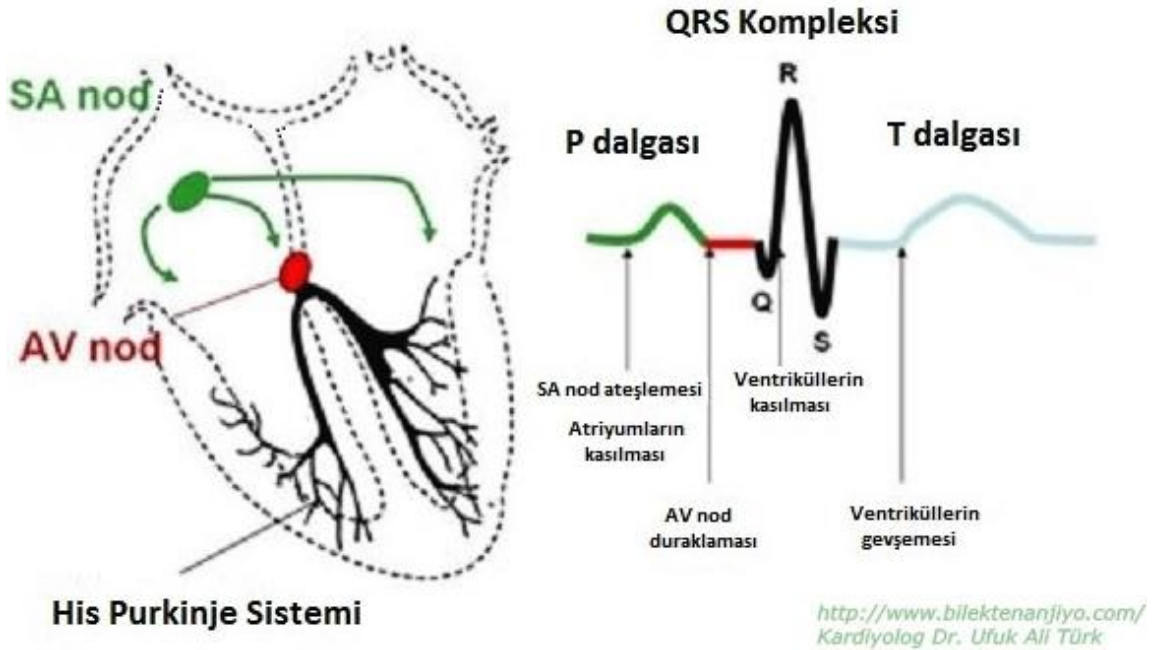
### **1.1.9.2. D Vitamini Eksikliği ile Koroner Arter Hastalığı İlişkisi**

D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki, hipertansiyon ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiden daha geniş spektrumludur. 2000-2009 yılları arasında, 41.947 gönüllü ile yapılan çalışmanın sonucunda, genel populasyonda D vitamini eksikliği ile koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, stroke ve mortalite arasında kuvvetli neden sonuç ilişkisi gösterilmiştir. Kardiyovasküler

hastalığı olanlarda D vitamini eksikliği sıklığının daha yüksek olmasına ek olarak, D vitamini eksikliği olup kardiyovasküler hastalık riski olmayan hastalarda takip süresince kardiyovasküler olay gelişim riski yüksek bulunmuştur (68).

## 1.2. Kalbin ileti sistemi

Kalbin iletim sistemi (Şekil 2), uyarı oluşumu ve iletimi ile miyokardiyal kontraksiyonu sağlayan özelleşmiş kardiyak hücrelerden oluşur. Normal kardiyak elektriksel uyarı sağ atriyumun süperior ve posteriyoruna yerleşmiş sinoatriyal düğümde başlar. Burada oluşan uyarı sağ atriyum boyunca yayılarak sol atriyum ve interventriküler septumun tepesinde yerleşmiş atriyoventriküler noda (AV düğümü) ulaşır. AV düğümde yavaşlayan uyarı AV düğüm ile bağlantılı his demeti ve bunun dalları olan ventrikül fasikülleri ve son olarak purkinje liflerinde hızlanır. Purkinje liflerinin dalları ise ventrikül miyokard hücreleri ile bağlantılıdır. Miyokard hücrelerine ulaşan elektriksel uyarı kontraksiyonu başlatır. Klinikte kalbin iletim sisteminin anatomi ve temel elektrofizyolojisini ve bunların elektrokardiyografi ve klinik elektrofizyoloji ile olan ilişkisinin bilinmesi, iletim sistemi hastalıklarının patofizyolojisini anlamada, tanı ve tedavisini yönlendirmede büyük önem taşımaktadır (69).



Şekil 4. Kalbin ileti sistemi



### **1.2.1. Elektrokardiyografi (EKG)**

Kalp dokusu tarafından oluşturulan elektriksel potansiyelini büyüterek hareket eden kağıt üzerine kaydeden cihaza elektrokardiyograf, elde edilen traseye elektrokardiyogram, kayıt ve yorum işlemine de elektrokardiyografi (EKG) denir (70).

#### **1.2.1.1. Tarihçesi**

Wilhelm Einthoven 1903 yılında, elektriksel aktiviteleri yazdırmayı başarmış, direk yazdırma ise 1950'li yıllarda gerçekleştirilmiştir (71).

#### ***EKG ile şu konular hakkında bilgi edinilir:***

Aritmilerin tanı ve takibi, kalbi etkileyen sistemik hastalıklar, perikarditler, antiaritmikler ve dijital gibi kardiyak ilaçların etkilerinin takibi, elektrolit bozukluklarının tanı ve takibi-özellikle potasyum anormallikleri, kardiyak pacemaker fonksiyonlarının değerlendirilmesi (72).

#### **1.2.1.2. Extremitte ve göğüs elektrotlarının yerleştirilmesi**

##### **a) Bipolar extremitte derivasyonları (D1- D2- D3)**

D1: Sağ kol ve sol kol, D2: sağ kol ve sol bacak, D3'de sol kol ve sol bacak arasındaki potansiyeli kaydeder. Karışıklığa neden olmamak ve yanlış çekim yapılmaması için uygun elektrotun uygun extremitteye yerleştirilmesi gerekir; sol kola sarı, sağ kola kırmızı, sol bacağı yeşil, sağ bacağı siyah elektrot yerleştirilir. Eğer bir extremitte ampute edilmişse, elektrot ampute edilen bölgenin proksimaline yerleştirilir (70).

##### **b) Ünipolar extremitte derivasyonları (aVR, aVL, aVF)**

Derivasyonlar isimlendirilirken önlerine konan "a" harfi augmented yani güçlendirilmiş anlamı taşımaktadır. Ayrıca "V" voltaj, "R" sağ kol, "L" sol kol ve "F" harfi sol bacağı ifade eder. aVR sağ kol pozitif, aVL sol kol pozitif, aVF sol bacak pozitifdir.

### c) Unipolar prekordiyal derivasyonlar (Göğüs derivasyonları)

Göğüs derivasyonları, göğüs üzerine ardışık 6 elektrotun değişik noktaya konulması ile elde edilir. Göğüs derivasyonları sağdan sola doğru V1'den V6'ya numara verilerek göğüs kafesi içindeki kalbi çevreler.

#### **Prekordiyal derivasyonların doğru yerleştirilmesi için özen gösterilmelidir:**

V1: Sağ 4. interkostal aralığın sternumla kesiştiği noktaya

V2: Sol 4. interkostal aralığın sternumla kesiştiği noktaya

V3: V2 ile V4'ü birleştiren çizginin orta noktasına

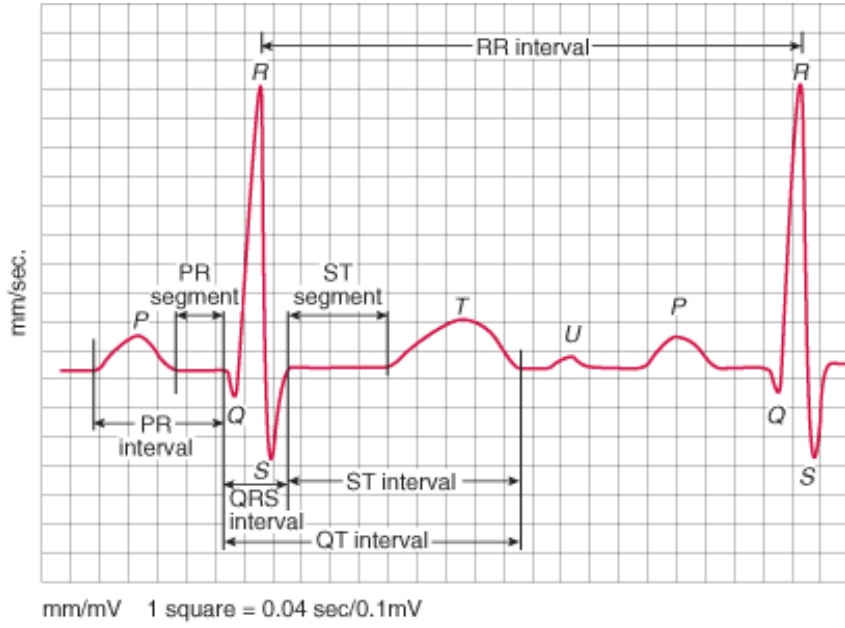
V4: 5. interkostal aralığın midklavikular çizgi ile kesiştiği noktaya

V5: 5. interkostal aralığın anteriyer aksiler çizgi ile kesiştiği noktaya

V6: 5. interkostal aralığın mid-aksiller çizgi ile kesiştiği noktaya yerleştirilir

#### **1.2.1.3. EKG dalgaları**

P dalgası: Kardiyak siklüsün ilk dalgası, atriyum aktivasyonunu temsil eder ve P dalgası olarak adlandırılır. P dalgasının başlangıcı, P dalgası pozitif olduğunda izoelektrik hattan yukarı doğru olan ilk hareket noktası, P dalgası negatif olduğunda izoelektrik hattan aşağıya doğru olan ilk hareket noktası alınmaktadır. P dalgasının sonlanma noktası, P dalgasının (negatif ya da pozitif) tekrar izoelektrik hatta döndüğü nokta olarak kabul edilmektedir (Şekil 3). Normalde dalganın süresi 0,12 sn'den azdır. V1 hariç ya pozitif ya da negatiftir (monofazik). V1'de pozitifdir (73). Atriyumların repolarizasyon dalgası küçük ve genellikle QRS içinde kaybolduğu için EKG'de görülmez. EKG'de saptanan P dalga anormalliklerinin atrium iletimindeki değişiklikleri (74) yansıttığı düşünülmektedir.



Şekil 5. EKG dalgaları

**P dispersiyonu (Pdis);** P dalga dispersiyonu, EKG’de yeni bir ölçü birimidir (75, 76). Pdis, kısaca maksimum P (Pmax) ve minimum P (Pmin) dalga süreleri arasındaki fark olarak belirtilebilir ( $Pdis = Pmax - Pmin$ ).

Pmax süresi ve Pdis süresi standart EKG’de sinüs düğümünden çıkan uyarıların atriyum duvarında heterojen ve instabil dağılımını gösteren non-invaziv belirteçtir. Pmax süresi, interatriyal iletimin bozulmasının göstergesi iken, heterojen elektiriksel iletimi ise, Pdis göstermektedir. Atriyal miyokard da heterojen ve instabil elektiriksel aktivitenin artması atriyal reentry başlamasında majör rol oynamaktadır. Pmax ve Pdis süreleri inflamasyonda, paroksizmal AF, mitral stenoz, aort stenozu, dilate kardiyomiyopati, akut miyokard enfarktüsü, aterosklerotik kalp hastalığı ve anginası olan hastalarda AF riskini tahmin etmede non-invaziv belirteç olarak kullanılmaktadır (77, 78).

Ancak Pdis Fizyolojik olarak ta uzun olabilmektedir. Yüksek efor harcayan sporcularda Pdis kalp hızı ile pozitif korelasyon gösterir. Pdis’teki bu artış Pmin’de belirgin bir düşüşe ikincil olarak ortaya çıkmaktadır (79).

Farklı klinik durumların Pdis’in uzamasındaki mekanizmalar benzerdir. Pdis’in uzaması esasen sol ve sağ atriyumdaki interstisyel / hücre dışı fibroblast aktivasyonu ve atriyal dokuda fibroz ile kollajen birikimi, yetersiz kan akımı, izotropik miyoelektrik aktivitede azalma ve immün hücrelerin (özellikle makrofajlar ve nötrofiller) infiltrasyonu

ile impulsların homojen olmayan, asenkronik ve süreksiz yayılımını yansıtmaktadır (80, 81).

Yapılan bir çalışmada enflamasyona bağlı olarak atriumlarda kardiyak elektriksel iletide meydana gelen heterojeniteden dolayı P dispersiyonunda uzama olmaktadır. Çocuklarda Ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığı (CD)' da enflamasyona bağlı Pdispersiyonunda uzama tespit edilmiştir ve bu uzama remisyon sırasında bile zamanla ciddi atriyal ve ventriküler aritmiler için potansiyel riskler taşıdıklarını ortaya koymaktadır, yine yapılan çalışmalarda çölyak hastalığında da enflamasyona bağlı olarak Pdis'te uzama olmaktadır (82).

Pdis'nin normal kişilerde, atrial büyüklükten ve uyarı yayılma hızında değişiklikleri tetikleyen otonomik tonustan da etkilendiği bildirilmiştir (83). Atrial iletim bozuklukları, EKG derivasyonlarında uzun süreli P dalgası ve süre olarak yüksek derecede değişken P dalgalarına sebep olabilir (84).

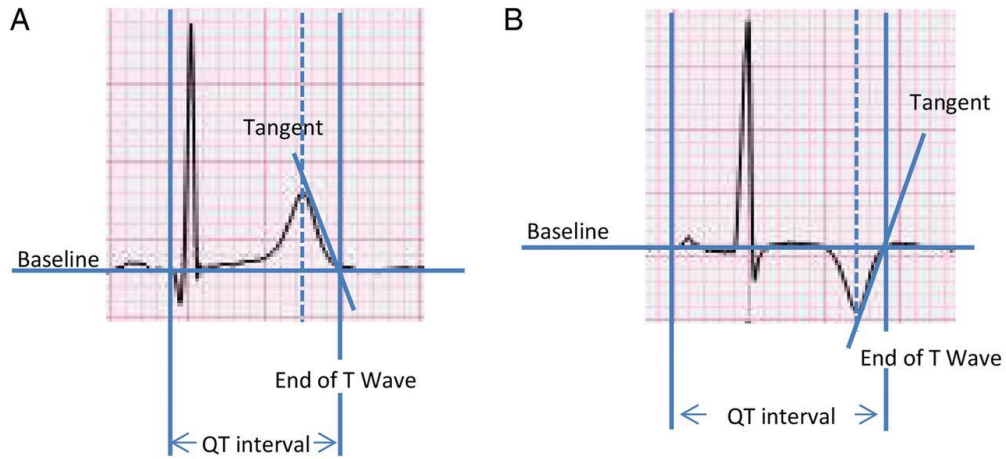
**QRS kompleksi:** Ventrikül miyokard hücrelerine iletilen uyarı, ventriküllerin kontraksiyonlarına neden olur ve EKG'de QRS kompleksi oluşur. QRS; Q ile gösterilen ilk negatif bir dalga, R olarak adlandırılan ilk- pozitif bir dalga ve S adı ile bilinen ikinci negatif dalgadır (Şekil 5). QRS bileşiğinin süresi normalde 0.10 sn'yi aşmaz. R dalgası boyunun 1/4'ünden büyük ve en az 0.04 sn süresindeki ilk negatif Q dalgası anormal veya patolojik Q dalgasıdır ve miyokard infarktüsü için önemlidir.

**ST segmenti:** QRS kompleksinin sonundan T dalgasının başlangıcına kadar geçen süredir (Şekil 5). Normalde düz ve izoelektriktir. EKG yorumunda büyük önemi vardır.

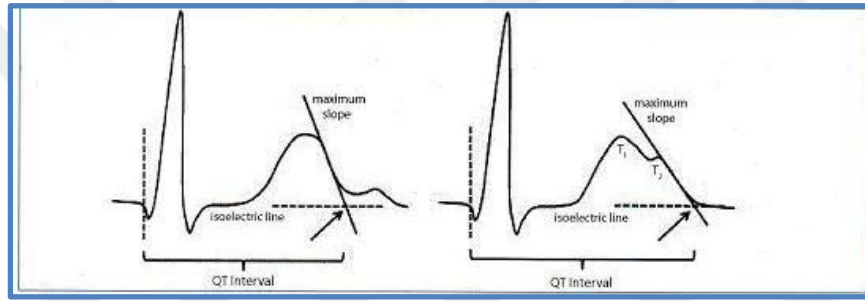
**T Dalgası:** Ventriküllerin repolarizasyonunu gösteren QRS dalgasından sonra gelen (Şekil 5), geniş ve yuvarlak bir dalgadır. Normal T dalgası, asimetric bir biçime sahiptir; en yüksek voltaj değeri bitişine yakındır. T dalgası, normalde yavaşça yükselir ve hızla izoelektrik hatta döner. QRS kompleksinin pozitif olduğu derivasyonlarda T dalgası da pozitiftir.

**U dalgası:** T dalgasını izleyen ve nasıl olduğunu kesin olarak bilinmeyen bir dalgadır (Şekil 5). Normal kişilerde görülebilir.

**QT aralığı:** Ventrikül depolarizasyonunun başlangıcından ventrikül repolarizasyonunun sonuna kadar olan aralığa "QT aralığı" denir (Şekil 5, Şekil 6).



Şekil 6. QT aralığı



Şekil 7. QT aralığı

Kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Bir sonraki başlamadan önce bir kalp siklüsünde tam olarak istirahat sağlandığını garanti altına almak için istirahatin süresi aktivasyon arttıkça azalmalıdır. Bu yüzden QT aralığının sağlıklı olarak kalp hızı düzeltilerek hesap edilir.  $QTc = QT/\sqrt{RR}$  formülü ile düzeltilmiş QT aralığı hesaplanır. (73).

### Normal QTc Değerleri

Erkeklerde  $> 440$  ms ya da kadınlarda  $> 460$  ms ise QTc uzamıştır (Şekil 17). QTc  $> 500$  ms olması artmış torsades de pointes riski ile ilişkilidir.  $< 350$  ms olması durumunda QTc anormal olarak kısadır (Şekil 18).

### Uzamış QT Nedenleri:

1.Hipokalemi: Hipokalemi prekordiyal derivasyonlarda belirgin U dalgaları ile ekstremita derivasyonlarında gözle görülür QTc uzamasına (T-U birleşmesine) yol açar.

## 2. Hipomagnezemi

3. Hipokalsemi: Hipokalsemi tipik olarak T dalgasını değiştirmeden ST segmentini uzatır.

4. Myokardiyal iskemi: Miyokard iskemisi QTc'de, 450- 500 ms civarında, az miktarda uzama oluşturma eğilimindedir. Bu hiperakut MI ve benign erken repolarizasyon ayrımını yapma konusunda yardımcı olabilmektedir ( her ikisinde de benzer hiperakut T dalgaları oluşmakta, fakat benign erken repolarizasyonda genelde QTc normaldir).

## 5. Postkardiyak arrest

6. Artmış intrakraniyal basınç: İntrakraniyal basınçta ani artış (ör. subaraknoid hemorajiye bağlı) karakteristik T dalgaları (serebral T dalgaları) meydana getirebilir: uzamış QTc ile birlikte geniş, derin T dalga inversiyonları.

7. Konjenital uzun QT sendromu: Uzun QT sendromuna yol ačan birçoę konjenital iyon kanalı bozukluęu mevcuttur ve artmış torsades de pointes ve ani kardiyak ölüm riski ile iliřkilidir.

8.İlaçlar: QT aralığını uzatan kardiyak ve non-kardiyak ilaçlar (85).

Antiaritmik İlaçlar: Kinidin, disopiramid, prokainamid, Sotalol, amiodarone, butilide, almokalant, defotilide, Bepridil

Antibiyotikler: Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, TMP-SMX, grepafolaxacin, siprofloxasin, moxifloxasin, gatifloxasin, levofloxasin, amantidine, pentamidine, flukanozol, ketokonazol, klorokin, kinin

Antiviral: Foskarnet

Antineoplastik: Tamoksifen, arsenik trioksid

Antimigren: Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan

Antihipertansif: İsradipin, nikardipin Antihistaminikler Terfenadin, astemizol

Antidepresanlar: Desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimozyd, imipramin, sertralin

Nöroleptikler: Klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimozid, tioridazin, sertindol, risperidon, ziprasidon, Ketapin

Kolinerjikler: Sisaprid

Diğer ilaçlar: Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreotid, amrinon, milrinon

**QT dispersiyonu (QTdis);** EKG'nin geçmişi boyunca araştırmacılar QT aralığının 12 derivasyon arasında değişkenlik gösterdiğini farketmişlerdir. 12 derivasyonlu EKG'de, en uzun QT (QTmax) ve en kısa QT(QTmin) aralıkları arasındaki farklılığa, QT dispersiyonu ( $QTdis = QTmax - QTmin$ ) denir. QTdis, ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin bir ölçütüdür (86, 87). QT dispersiyonu süresinin uzun olması reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve ani kalp ölümlerine sebep olduğu bilinmektedir.

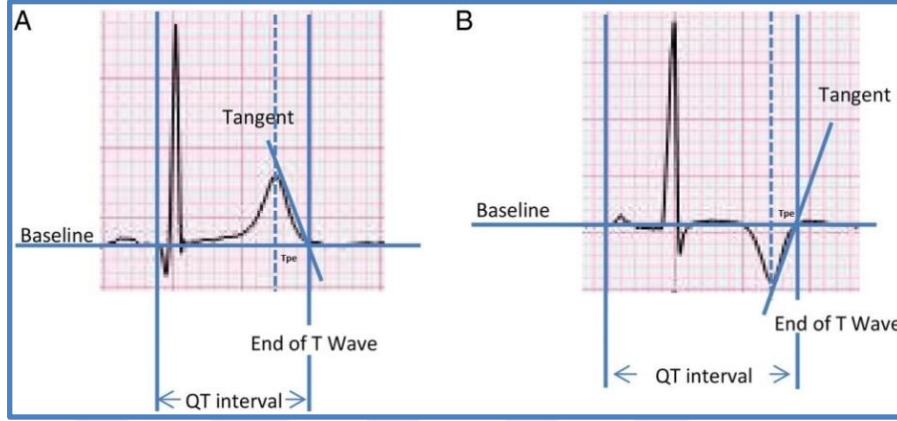
QTdis yüzeyel EKG'de QT süreleri arasındaki farkı yansıtır QTdis'nun artmasıyla kişide VT, VF ve ani kardiyak ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir (88). Ani kalp ölümlerinin büyük bir çoğunluğunun ventriküler fibrilasyon(VF) ve ventriküler taşikardiye(VT) bağlı olduğu düşünülmektedir (89).

1980'lerin ikinci yarısında, QT dalgaları arasındaki derivasyon farklılıklarına olan ilginin artmış olması günümüzdeki QTdis kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Başka bir çalışmada QTdis'in sağlıklı insanlarda yaklaşık 50 ms iken miyokardiyal enfarktüs öyküsü bulunan kişilerde 70 msn olduğu bildirilmiştir (90). QTdis ölçümünün yapılabilmesi için her derivasyonda QRS kompleksinin başlangıcı ve T dalgasının saptanması gerekmektedir. QRS kompleksinin başlangıcını saptamaktaki kolaylığın aksine düşük amplitüd, değişken morfoloji ve izoelektrik hat hizasındaki yumuşak dönüş nedeniyle T dalgasının sonunu saptamak daha zordur. Gerçekten de, T dalgasının sonunu doğru olarak saptamak QTdis metodolojisindeki ana teknik zorluktur. U dalgası varlığında ise günümüzde en kabul gören U dalgasını dışlamaktır. Eğer bir derivasyonda U dalgası T dalgasından ayrılamıyorsa onu QTdis analizinden dışlamak mantıklıdır (91, 92).

QTdis'in antiaritmik ilaç etkisinin izlenmesinde, enflamasyonda, postoperatif Fallot tetralojisi, hipertrofik kardiyomyopati, miyokard enfarktında, elektrolit

dengesizliği, kalp yetersizliği, kapak hastalığı, ilaca bağlı toksisitede hayatı tehdit eden aritmilerle ilişkili olduğu bulunmuştur (93).

**Tp-e aralığı:** T dalgasının (Tp-e) pikinden T dalgasının bitiminin izoelektrik hat ile birleştiği noktaya kadar olan aralığın süresidir (Şekil 6).



**Şekil 8.** Tp-e aralığının ölçümü

Tp-e aralığının ventriküllerin repolarizasyonunun transmural dağılımına karşılık gelebileceğini ve artan Tp-e aralığı ile Tp-e / QT oranının malign ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda ileri sürülmektedir (94).

### 1.3. Arteriyal Sertlik

Arterlerin fonksiyonel ve yapısal sertleşmesi çok sayıda mekanizma ile gerçekleşir (95, 96). Artmış damar duvarı gerilimi fonksiyonel arteriyal sertliğe neden olur. Bu süreçte en önemli rolü endotel disfonksiyonu oynar. Endotelin görevi vasküler tonusu, hemostazı ve damar geçirgenliğini düzenlemektir. Bu fonksiyonların yerine getirilebilmesi için, endotel hücresi çok sayıda vazoaktif madde üretir. Bu maddelerin içinde nitrik oksit (NO), aterosklerozun başlamasının ve progresyonunun engellenmesinde en önemli rolü oynamaktadır. Nitrik oksit kuvvetli bir vazodilatördür. Vasküler düz kas hücre proliferasyonu, hücre adezyon kuvvet moleküllerinin nükleer transkripsiyonunu, trombosit aggregasyonunu ve lökosit adhezyonunu inhibe etmektedir (97) Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin erken döneminde başlar ve nitrik oksitin biyolojik etkinliği bu dönemde azalmıştır. Nitrik oksit üretiminde dengesizlik ve artmış nitrik oksit inaktivasyonu söz konusudur. ADMA (asimetrik dimetilarjinin)



ve/veya eNOS aktivitesinin, nitrik oksit üretimini etkilediği öne sürülmüştür. Sigara kullanımı, dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, yaşlanma, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleri eNOS inaktivasyonuna yol açmaktadır (98). Bu risk faktörleri aynı zamanda, nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH) aktivasyonuna neden olur. NADPH, reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla nitrik oksit inaktivasyonunu artırır. Azalan NO biyolojik etkinliği sonucunda, ateroskleroz başlar ve ilerler (99). Endotelial disfonksiyon; vasküler inflamasyona yol açar, sitokin ve vazoaaktif maddelerin (anjiyotensin 2, endotelin 1) salınımını artırır. İnflamatuvar yanıt arteriyel damarın hem fonksiyonel hem de yapısal sertleşmesinde etkilidir. Fonksiyonel damar sertleşmesi sürecinde endotelial disfonksiyona ek olarak, kan basıncı artışı, kalp hızında artış ve sempatik aktivasyon yer alır (100). Damar sertliğinin mekanizması ve dağılımı arteriyel ağacın tüm segmentlerinde aynı değildir. Bunun nedeni arter duvarının longitudinal olarak farklı katmanlardan oluşmasıdır. Elastik arterlerin media tabakasında elastik lifler yoğun bulunurken, müküler arterlerde kollajen ve düz kas hücreleri baskın olarak bulunmaktadır (101). Elastik arterlerin media tabakasının iyi bilinen iki ayrı fonksiyonu vardır. İntermittan ventriküler ejeksiyon sonucu oluşan pulsatil basınca karşı bariyer oluşturur ve bu pulsatil akımı, sürekli akıma dönüştürerek dokuların oksijenlenmesini sağlar. Elastisite; diyastol sırasında organların kanlanma ihtiyacını karşılar, özellikle kardiyak ard yükü azaltarak, arteriyel duvarı ve mikrovasküler yapıyı kardiyak kontraksiyonlardan kaynaklanan mekanik stresten korur (102). Media tabakası düz kas hücresi ve ekstra sellüler matriksten (kollajen ve elastin) oluşur. Media tabakasının bu bileşenlerinde ve birbirleriyle etkileşimlerinde bozulma, yapısal arteriyel sertliğin major nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklar için konvansiyonel risk faktörleri kollajenle elastin arasındaki dengenin bozulmasına, anormal kollajen sentezine ve azalmış elastin üretimine neden olur. Ek olarak glikoprotein ve proteoglikanların arter duvarında birikimi, kollajen moleküllerinin çapraz bağlanması, elastin-düz kas hücre bağlantı sayısı gibi faktörler yapısal arteriyel sertliğe katkıda bulunur (95). Kardiyovasküler risk faktörlerinin yapısal arteriyel sertlik üzerine etkileri birbirlerinden farklıdır. Yaşlanma ve hipertansiyon elastik liflerin incelmeye, yıpranmasına ve fragmantasyonuna yol açar. Diyabette, ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikimine bağlı yapısal sertleşme olur. İnflamasyon; elastin ve kollajen degradasyonu artırır, proteoglikan bileşimini, hidrasyon durumunu değiştirir ve son olarak medial kalsifikasyona neden olur (103).

### 1.3.1. D Vitamini ile Arteryal Sertlik İlişkisi

D vitamini ve analogları VDR ve  $1\alpha$ -hidoksilaz ekspresyonu sayesinde endotel hücrelere, vasküler düz kas hücrelerine ve makrofajlara etki etmektedir (104, 48). SHR'lerde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  endotel hücrelerdeki sitozolik serbest Ca konsantrasyonlarının azalmasını sağlayarak aortun endotel bağımlı kontraksiyonunu azaltmıştır (54). D vitamini vasküloprotektif etkisini endotel adezyon moleküllerini azaltarak, endotel NOS aktivitesini artırarak ve anti inflamatuvar etkisi vasıtasıyla ortaya koymaktadır. Bu bulgularla D vitamini eksikliği endotel disfonksiyonla ilişkilidir (105, 106). Vitamin D'nin vazodilatör ve anti aterosklerotik etkilere sahip olduğu görüşünü destekleyen vasküler düz kas hücrelerinden  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  aracılıklı artmış prostasiklin üretimi raporlanmıştır (107). Başka çalışmalar ayrıca göstermiştir ki  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vazokonstriktörlerin sensitivitesini artırarak vasküler direnci arttırabilir.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin vasküler direnci arttırdığı hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir (108).

D vitamini eksikliği ile arteryal sertlik arasında ilişki olabileceği düşüncesi çok sayıda araştırmacının dikkatini çekmiştir. Ancak gerek genel popülasyonda, gerek kronik böbrek hastalarında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Koroner arter hastalığı gelişimi için orta-yüksek risk grubunda bulunan 173 hastayla yapılan çalışmada  $1,25(\text{OH})_2$  vitamin  $\text{D}_3$  düzeyi ile bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen koroner arter kalsifikasyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bulgular  $1,25(\text{OH})_2$ -vitamin  $\text{D}_3$ 'ün hücre proliferasyonu üzerine etkileri ve antiinflamatuvar etkisinin olması ile açıklanmıştır. Aynı çalışmada osteoporoz ile vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişki gösterilmiş ve bu ilişkinin D vitamini eksikliği kaynaklı olabileceği savunulmuştur (109). D vitamininin vasküler kompliyansı artırarak vasküler sistem üzerine olumlu etkiler sağladığı görüşü yaygın olarak kabul görmektedir (110). D vitamini düzeyi periferik vasküler dirençle negatif, kan akımı ile pozitif korelasyon göstermektedir. NHANES 3 çalışmasında da benzer bulgular saptanmıştır (111). Amerika 'da siyah ırktan olan gönüllülerle adolesan dönemde yapılan çalışmada, günlük 2000 IU D vitamini tedavisi ile 16 hafta sonunda karotis-femoral pulse wave velocity'de azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Bu randomize klinik çalışmada, Amerikan Pediatri Akademisi'nin Ekim 2008'de çocuk ve ergenler için D vitamini alımına ilişkin tavsiyesi olan 400 IU D vitamini takviyesi alan grup, kontrol grubu olarak

kullanılmıştır. D vitamininin günlük kadar kabul edilebilir üst alım seviyesi olarak kabul edilen 2000 IU alan grup ise çalışma grubunu oluşturmaktadır. Çalışmanın amacı: 400 IU'nun optimal D vitamini durumunu sağlayıp sağlamadığını belirlemek ve D vitamini takviyesinin nabız dalga hızı (PWV) ile ölçülen arteriyel sertliği değiştirip değiştirmediğini belirlemektir. PWV arteriyel sertliği ölçmede kullanılan önemli bir ölçüt olarak kabul edilmektedir. Araştırma sonucunda 400 IU D vitamini tedavisinden sonra D vitamini durumunun hala yetersizlik seviyesinde olması, siyah gençlerde günlük alınması gereken D vitamini dozunun gözden geçirilmesi gerektiği fikrini desteklemiştir. Çalışmada 2000 IU D vitamini alan grupta 16 hafta sonunda PWV'de anlamlı düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmada; D vitaminin vasküler koruyucu fonksiyonu, vasküler hücreler üzerindeki doğrudan ve/veya dolaylı etkilerden, renal koruyucu etkilerden, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin baskılanmasından, kalsiyum metabolizması üzerindeki etkilerden, inflamasyonun ve oksidatif stresin dengelenmesinden ve glukoz metabolizmasının iyileştirilmesi etkilerinden bahsedilmiştir. D vitamini takviyesinin, arteriyel sistemde ve genel olarak kardiyovasküler sistemde olumlu fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkarabileceği belirtilmiştir (112). Tarçın ve arkadaşları çalışmalarında 25(OH)D eksikliğini endotel disfonksiyonu ve artmış lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirmiş. Çalışmada D vitamininin yerine konmasının endotel fonksiyonu üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiş. Vitamin D eksikliğunun ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olabileceği belirtilmiş. D vitamini azlığı ile ilişkili endotel disfonksiyonunun, kış aylarında kardiyovasküler hastalık oranında artışa zemin olabileceği belirtilmiştir (113).

### **1.3.1.1. D Vitamini ve Periferik Arteriyel Kalsifikasyon**

Arteriyel kalsifikasyonun iki farklı paterni mevcuttur: Medianın kalsifikasyonu (yaşlılarda, diyabetiklerde, kronik böbrek yetmezliğinde görülen Monckeberg's sklerozu) ve intimanın kalsifikasyonu (aterosklerozda görülen). Koroner arter ve arkus aorta kalsifikasyonunda prognostik anlamı olan intimal kalsifikasyona dikkat edilmelidir (114). Yaşla birlikte artan arteriyel Ca'un büyük kısmı medial tabakada yoğunlaşmaktadır (115). Medial kalsifikasyon genellikle oklüzif ya da aterosklerotik plakla ilişkili değildir, fakat yine de alt ekstremitte amputasyonları ve kardiyovasküler mortalite için prediktördür

(116). 1,25(OH)2D düzeyleri ve total koroner arter kalsifikasyonu (intimal ve medial) arasında ters bir ilişki olduğu yayınlanmıştır (109).

### **1.3.1.2. Ca ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki**

Ca, insan vücudunda en fazla miktarda bulunan mineraldir. İskelet mekanizmasındaki hayati rolünün ötesinde Ca; aralarında kas kontraksiyonu, vasküler ton ve muhtelif enzim-aracılıklı süreçlerin de bulunduğu pek çok kritik biyolojik fonksiyon için gereklidir. İnsanlar Ca üretmediği için, yeterli Ca alımı, Ca homeostazisi için gereklidir. Ca alımı ile arteriyel sertlik arasındaki ters ilişkinin, muhtemel pek çok açıklaması vardır. Bu açıklamalardan başlıcası, Ca'nın hipotansif etkisidir. Deneysel çalışmalar, Ca'nın vasküler düz kas hücre kontraktilitesinin regülasyonu ile renin-anjiyotensin sisteminin aşağı-regülasyonunda rol oynadığını öne sürmektedir; ki bu sistem, dengeli kan basıncı regülasyonuna katkı sağlamaktadır. Ca'nın ayrıca platelet kümeleşmesinin azaltılmasına ve lipoprotein metabolizmasının regülasyonuna dahil olduğu gösterilmiştir. Diyetel Ca, yağ asitleriyle çözünmez komplekslerin formasyonuna ön ayak olmakta, böylece yağ asidi emilimini azaltmaktadır. Üstelik Ca, safra asitlerine bağlanarak lipid salgılanımını artırmakta; böylece diyetel Ca, bilahare LDL-kolesterol sentezini azaltmaktadır (117).

### **1.3.2. Arteriyel sertlik ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Artmış arteriyel sertlik sistolik kan basıncı ve nabız basıncında artışa, diyastolik kan basıncında ise düşüğe neden olmaktadır. Arteriyel stiffness, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanı sıra; kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, renal yetmezlik, stroke ve demans gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir. Artmış arteriyel sertlik, özellikle büyük çaplı damarlarda geliştiğinde kardiyovasküler olay gelişimi için risk faktörüdür. Bu etki dört farklı mekanizma ile gelişmektedir (118). Birinci mekanizma kardiyak ard yük artışıdır. Elastikiyetini kaybetmiş bir artere kalbin kan pompalaması; sistol sonu basınç artışı, kardiyak hipertrofi ve kardiyak kontraktilite için gereken enerji ihtiyacında artışla sonuçlanır (95). Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri yalnızca makrovasküler disfonksiyona neden olmaz, mikrovasküler fonksiyonda da azalmaya neden olur. Artan oksidatif stres ve inflamasyon, arteriolar

remodelingle sonuçlanır (119). Geniş çaplı arterlerin sertleşmesi ve mikrovasküler değişimler bir arada, nabız dalga yansımalarının periferden hızlı dönmesine ve ventrikül basıncının sistol boyunca yüksek kalmasına sebep olur (101). İkinci mekanizma koroner kan akımında azalmadır. Elastik arterler sistolde kalpten pompalanan kanı depolar ve diyastolde dokulara dağıtır. Koroner arterler diyastolde kanlanır bu nedenle sistolde depolanan kan miktarı koroner kan akımı için belirleyicidir. Sağlıklı bir arteryal ağaçta nabız dalgalarının yayılımı hızlı değildir ve yansıyan dalga diyastol sırasında aortaya döner. Bu fenomen koroner kan akımının idamesini sağlar (120). Arteryal sertlik arttığında, geniş arterlerde sistol sırasında depolanan kan miktarı, yansıyan basınç dalgaları ve sonuç olarak koroner kanlanma azalır, nabız dalga hızı artar (106). Bir diğer mekanizma arteriyal remodeling ve aterosklerozdur. Ateroskleroz, arter duvarının intima tabakasında aterojenik lipoprotein birikmesine bağlı gelişen inflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalıktır. Sıklıkla büyük çaplı arterlerde gelişir ve damar duvarının elastikiyetini kaybetmesi ile sonuçlanır (119). Ateroskleroz gelişiminde major risk faktörleri; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, HDL (High density lipoprotein) kolesterol düşüklüğü, metabolik sendrom ve insülin direncidir. Diyabet, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile koroner arter hastalığı ile eşdeğer sayılmaktadır (121). Artmış arteryal sertlik, arteryal lümeninde kan akım hızında ve basıncında artış nedeniyle mekanik strese neden olur. Bu stres damar duvarında sinyalizasyon kaskadını aktive eder; tirozin kinaz, fosfatidil inozitol-3 kinaz, protein kinaz C, NADPH oksidaz aktivasyonu ile vasküler büyümeye katkıda bulunur. Endotelial disfonksiyonun ve azalmış nitrik oksit aktivasyonunun, hem arteryal sertlik hem de ateroskleroz gelişiminde major rolü vardır. Sonuç olarak damar sertliğinde artış aterojenik etki yapmaktadır (122). Son olarak, damar sertliği geliştiğinde elastik arterlerin, pulsatil basınca karşı oluşturduğu bariyer etkisi kaybolmaktadır. Beyin ve böbrek gibi yüksek kan akımlı organlarda pulsatil basınç, mikrosirkülasyona nüfus ederek hasara neden olmaktadır (123).

Sağlıklı ve hipertansif gönüllüler ile yapılan çok sayıda çalışmada nabız dalga hızı ile değerlendirilen arteryal sertliğin kardiyovasküler olay riskini öngördüğü sonucuna varılmıştır. SHS (Strong Heart Study) çalışmasında santral nabız basıncının

kardiyovasküler olay riski için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda santral nabız basıncı; karotis intima-media kalınlığı, plak skoru ile de ilişkili bulunmuştur (124, 125).

### **1.3.2.1. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi**

Bölgesel ve lokal arteriyel sertlik arteriyel sistemin değişik bölgelerinde noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Bunun en büyük avantajı arteriyel duvar sertliğiyle ilişkili parametrelerin direkt olarak değerlendirilmesidir.

Bölgesel arteriyel sertlik değerlendirilirken sıklıkla aortanın kullanılmasının iki önemli nedeni vardır. Torasik ve abdominal aorta arteriyel tampon özelliğine en fazla katkıda bulunan yapılardır ve aortik PWV değişik hasta gruplarında kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir prediktör değer taşımaktadır. Bununla birlikte tüm arteriyel sistem bölgesel arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Kompliyans: Birim basınç değişimine karşın hacimde meydana gelen değişim (cm/mmHg veya cm<sup>2</sup> /mmHg)

- Distensibility: Esneyebilme. Kompliyans ile aynı manada kullanılıyor
- Katılık (Sertlik): Elastik bir maddenin kendisine uygulanan saptırma gücüne karşı olan direnci. Fizyolojik olarak kompliyansın tersi

### **Aortun Elastik Belirteçlerinin Hesaplanması:**

Aortun elastik özelliklerini gösteren 2 belirteç hesaplandı.

"Aortic distensibility" =  $2 \times (AoS - AoD) / NB \times AoD$  formülü kullanılarak;

"Aortic stiffness index" =  $\ln(SKB - DKB) / (AoS - AoD) / AoD$  formülü kullanılarak hesaplandı. (SKB = sistolik kan basıncı, DKB = diyastolik kan basıncı, AoD = aortik kök diyastol sonu çap, AoS = aortik kök sistol sonu çap, NB = nabız basıncı) (126, 127).



Şekil 9. Aortun sistol ve diastol sırasında çaplarının ölçümü.

## 2. MATERYAL-METOD

Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya, Ekim 2017 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvurup herhangi bir kronik hastalık tespit edilmemiş 2-18 yaş arası 101 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastalar D Vitamini düzeyine göre 3 gruba ayrıldı. D Vitamini 0-12 ng/ml arasında olanlar grup 1, D Vitamini 12-20 ng/ml arasında olanlar grup 2 ve D Vitamini 20 ng/ml ve üzerinde olanlar grup 3 ( Kontrol grubu) şeklinde değerlendirildi.

Dışlanma kriterleri;

- Konjenital kalp hastalığı olanlar,
- Kronik hastalığı olanlar,
- Aritmi hastaları,
- AV bloğu olan hastalar,
- QT'yi uzatan ilaç kullanan hastalar,
- Herhangi bir konjenital anomalisi olan hastalar,
- Obesitesi olan hastalar,
- Anemi
- Herhangi bir enfeksiyonu olanlar ve
- Hiperlipidemisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların poliklinik başvurularında vücut ağırlıklarına, boylarına, biyokimyasal parametrelerden 25 hidroksi vitamin D<sub>3</sub>, Ca, P, Alkalin fosfataz (ALP), PTH, glukoz, kreatinin, kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit değerlerine bakıldı. Hastaların istirahat halindeki sistolik ve diastolik kan basınç değerlerine, kalp hızlarına ve istirahat halindeki 12 kanallı elektrokardiyogramlarına bakıldı. Hastaların ultrasonografik görüntülemeleri biyokimyasal parametrelerin alındığı günde, aynı radyolog tarafından, her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi.



Biyokimyasal parametreler 25-OH-D<sub>3</sub>, Ca, P, Alkalem fosfataz (ALP), PTH, glukoz, kreatinin, Kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit ARCHITECT c8000 cihazında değerlendirildi.

EKG ölçümleri için 12 kanallı EKG kayıtları alındı. EKG kayıtları; Electrocardiograph model ECG-1350K Nihon-Kohden Corporation aleti kullanılarak 25 mm/sn ve 10 mm/mV genlikte yapıldı.

**P dalgası:** P dalgası P'nin başından sonuna kadar olan süre olarak hesaplandı (Şekil 5). En uzun P aralığı Pmax olarak, en kısa P aralığı ise Pmin olarak hesaplandı. P dispersiyonu, en uzun P aralığı (Pmax) ile en kısa P (Pmin) aralığı arasındaki fark hesaplanarak ölçüldü. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

**QT aralığı:** QRS kompleksinin başından T dalgasının izoelektrik hat ile birleştiği noktaya kadar olan süre QT aralığı olarak ölçüldü. T dalgasının olmadığı durumda QT ölçülmedi (Şekil 6). Ölçülen en uzun QT aralığı QTmax olarak, en kısa QT aralığı ise QTmin olarak hesaplandı. QT dispersiyonu, en uzun QT aralığı (QTmax) ile en kısa QT (QTmin) aralığı arasındaki fark hesaplanarak ölçüldü. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

QTc (Düzeltilmiş QT değeri): Kalp hızına göre düzeltilmiş QT değeri, Bazett formülü ile hesaplandı (Bazett formülü:  $QT \text{ süresi} / \sqrt{R-R}$ ).

QTc dispersiyonu, en uzun QTc aralığı (QTcmax) ile en kısa QTc (QTcmin) aralığı arasındaki fark olarak ölçüldü. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

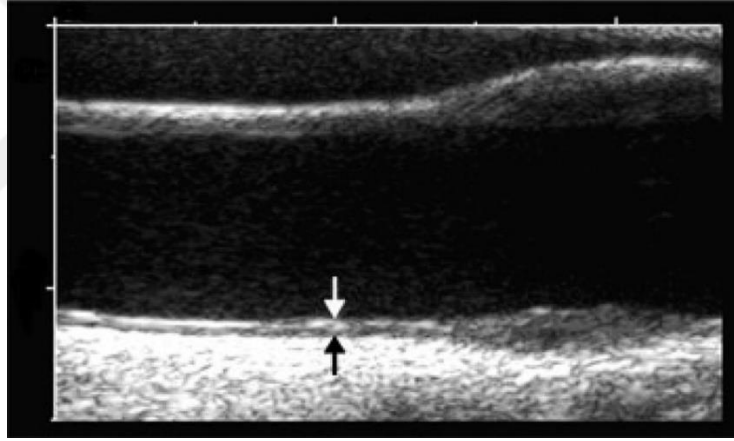
**Tp -e intervali:** Tp-e T-dalgasının en tepe noktasından T dalgasının izoelektrik hat ile birleştiği noktaya kadar olan süre olarak hesaplandı (Şekil 8). En uzun Tp-e süresi Tp-e max olarak, en kısa Tp-e süresi ise Tp-e min olarak hesaplandı. Tp-e dis, Tp-e max ile Tp-e min süreleri arasındaki fark olarak hesaplanarak ölçüldü. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

## 2.1. Ultrasonografik İncelemeler

Abdominal aorta B-Mod US ve duplex doppler incelemeleri Sony marka Purewave model ultrasonografi cihazı ve C5-2 model karın probu ile yapıldı. Bütün US incelemeleri aynı radyolog tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında,

son 12 saat içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Abdominal aorta görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatarken abdominal aorta duvarları değerlendirildi ve ölçümleri yapıldı. Longitudinal incelemede, aortun internal (içten-içe) çapı anteroposterior ve transvers olarak ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basıncına dayalı gerilim sırasında sistolik ve diyastolik lümen çapları ölçüldü.

Karotis arter doppler usg incelemesi sırasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda kafa incelenecek tarafın ters istikametine doğru bakacak şekilde görüntüleme yapıldı. Sistolik ve diyastolik kan basıncına dayalı gerilim sırasında sistolik ve diyastolik lümen çapları ölçüldü. Karotis İMK değerlendirilmesi ana carotid arterin orta kısmından intimanın endotelyal yüzeyinden adventisyaya kadar olan mesafe olarak ölçüldü (Şekil 10).



**Şekil 10.** Karotis intima media kalınlığının ölçümü.

#### **Aortun Elastik Belirteçlerinin Hesaplanması:**

Aortic stiffness (Sertlik) indeksi ( $\beta$  indeksi);  $\text{Logaritma (SKB/DKB)} / [(\text{sistolik lümen çapı-diyastolik lümen çapı}) / \text{diyastolik lümen çapı}]$  formülü kullanılarak hesaplandı.

Aortic distensibility (Esneklik) ise;  $2 \times (\text{AoS-AoD}) / \text{NB} \times \text{AoD}$  formülü kullanılarak hesaplandı.

## 2.2. Vitamin D Test Prensipli

Ön işleme reaktifi ile numunedeki D vitaminin (25 OH) D<sub>3</sub> vitamini bağlama proteininden ayrılması sağlanır. Ön muamele edilmiş numune, rutenyum işaretli D vitamini bağlayıcı protein ile inkübasyona alınır ve D vitamini ile rutenilenmiş D vitamini bağlama proteini arasında bir kompleks oluşur. Son inkübasyonda, biotin ile işaretli D vitamini ve streptavidin kaplı mikropartiküller ilave edildikten sonra rutenilenli vitamin D bağlayıcı protein ve biyotinlenmiş D vitamini bir kompleks oluşturur. Reaksiyon karışımı, mikro parçacıkların elektrot yüzeyinde manyetik olarak yakalandığı ölçüm hücresine aspire edilir. Bağlanmamış maddeler ProCell / ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektroda voltaj uygulanması ardından kemilüminesan emisyon indüklenir ve fotomultiplier dedektör ile ölçüm gerçekleştirilir. D vitamini düzeyleri “ng/ml” birimiyle belirtildi. D vitamin düzeyleri değerlendirilirken; serum 25(OH) D<sub>3</sub> düzeyi; <12 ng/ml “eksiklik”, 12-20 ng/ml arası “yetersizlik”, 20-50 ng /ml arası “normal düzey”, >50 ng/ml “muhtemel zararlı sınır” olarak kabul edilmiştir (25).

Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.01.2018 tarihli toplantısı 06 nolu kararı ile kabul edilmiştir.

## 2.3. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver.23) istatistik paket programı kullanılmıştır.

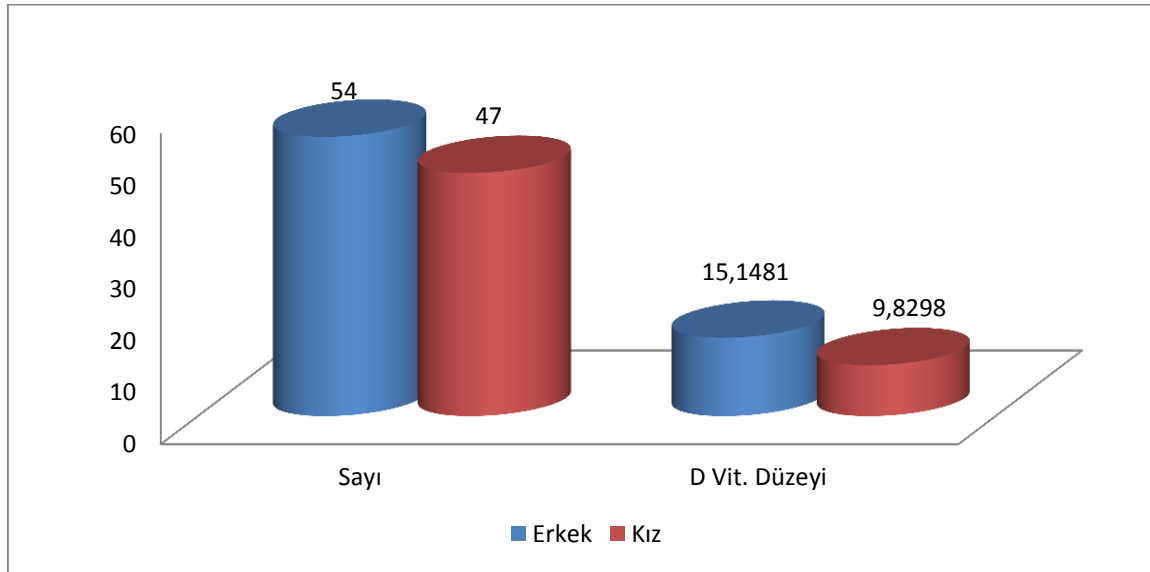
### 3. BULGULAR

2 çocukta hiperkolesterolemi (>200 mg/dl) tespit edilmesi üzerine çalışmaya 101 olgu dâhil edildi. Grup 1'in yaş ortalaması  $12.10 \pm 3.65$ ; grup 2'nin yaş ortalaması  $9.81 \pm 3.02$ ; grup 3'ün (Kontrol grubu) yaş ortalaması  $9.63 \pm 3.90$  idi. Grup 1'in yaş, boy, kilo ve BMI (vücut kitle indexi) ortalamaları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızdaki 101 olgunun 54 tanesi erkek (%53.4), 47 tanesi kız (%46.6) idi. Grupların demografik özellikleri tablo 3'de gösterilmektedir.

**Tablo 3.** Grupların demografik özellikleri

	Grup 1(A) (n=50)	Grup 2(B) (n=36)	Grup 3 (C) (n=15)	p(A-B)	p(A-C)	p(B-C)	p (A-B-C)
Yaş (yıl)	$12.10 \pm 3.65$	$9.81 \pm 3.02$	$9.63 \pm 3.90$	0.003	0.027	0.866	0.004
Boy (cm)	$145.5 \pm 21.2$	$134.5 \pm 17.7$	$135.5 \pm 24.6$	0.014	0.130	0.878	0.038
Kilo (kg)	$42.23 \pm 18.85$	$30.66 \pm 11.93$	$31.53 \pm 12.56$	0.002	0.044	0.816	0.002
sKB (mmHg)	$104.2 \pm 9.0$	$100.83 \pm 8.4$	$106.0 \pm 10.5$	0.083	0.518	0.070	0.111
Dkasıncı(mmHg)	$65.30 \pm 8.2$	$62.5 \pm 7.6$	$65.3 \pm 9.1$	0.114	0.989	0.263	0.261
Kalp hızı (atım/dk)	$83.1 \pm 14.8$	$85.1 \pm 19.3$	$92.1 \pm 30.8$	0.593	0.125	0.332	0.299
BMI	$18.99 \pm 5.54$	$16.37 \pm 3.31$	$16.49 \pm 2.32$	0.013	0.094	0.901	0.017

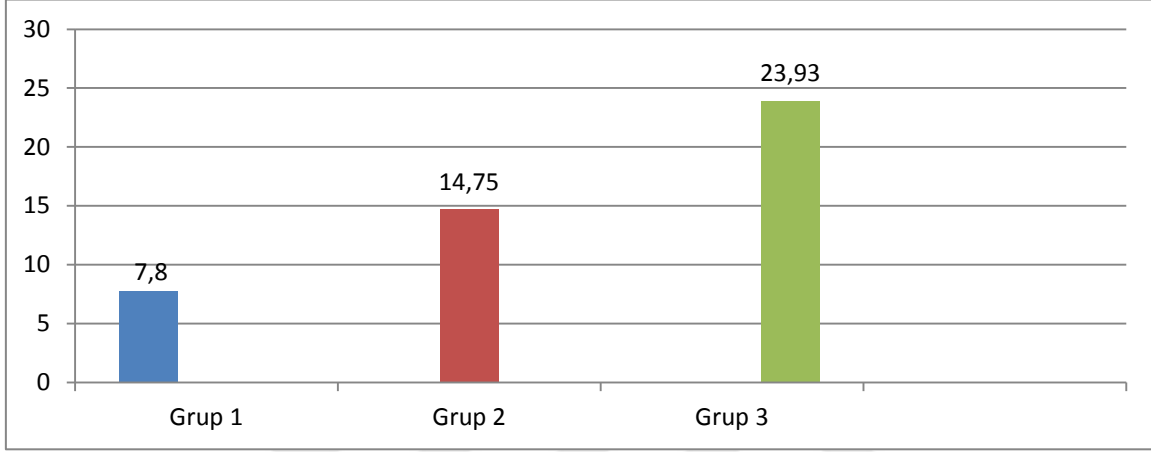
Cinsiyet bakımından tüm vakalar D vitamin düzeyi açısından değerlendirildiğinde; D vitamini düzeyi kızlarda anlamlı derecede düşük saptandı ( $p = 0,001$ ) (şekil 11).



**Şekil 11.** Cinsiyete göre vaka sayıları ve D vitamininin cinsiyete göre ortalamaları

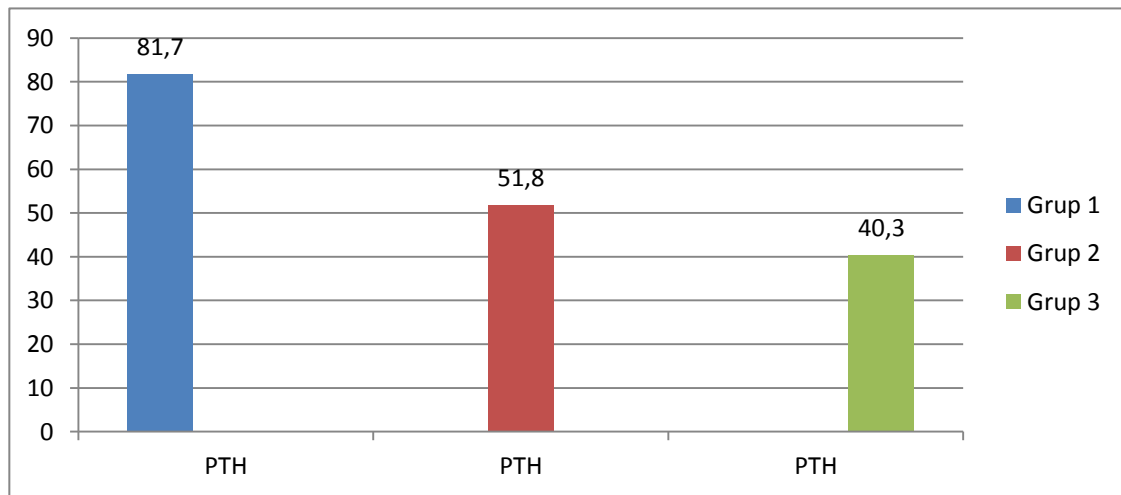
Gruplar arasında Ca, glukoz, kreatinin, HDL, kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyi bakımından anlamlı istatistiksel fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Grup 1'in ortalama D vitamini değeri 7,8 ng/ml iken, grup 2'nin ortalama D vitamini değeri 14,75 ng/ml ve grup 3'ün ortalaması ise 23,93 ng/ml idi (Şekil 13, tablo 4).



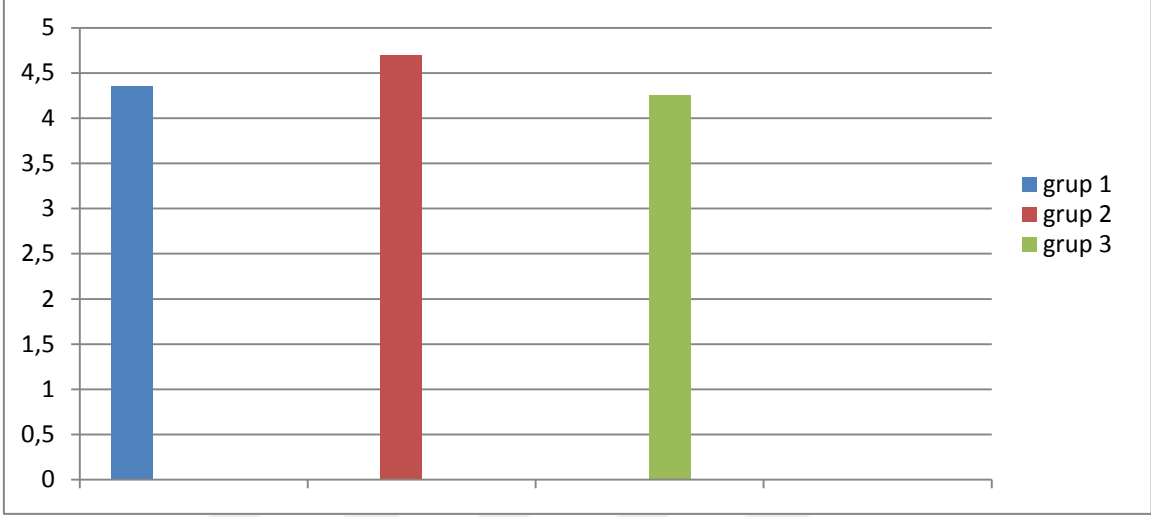
Şekil 12. Grupların D vitamini ortalamaları

Grup 1'in ortalama PTH değeri, grup 2 ve grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $p < 0.001$  ve  $p = 0.001$ ), grup 2'nin ortalama PTH değeri de grup 3'e (Kontrol grubu) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $p = 0.043$ ) (Şekil 14, Tablo 4).



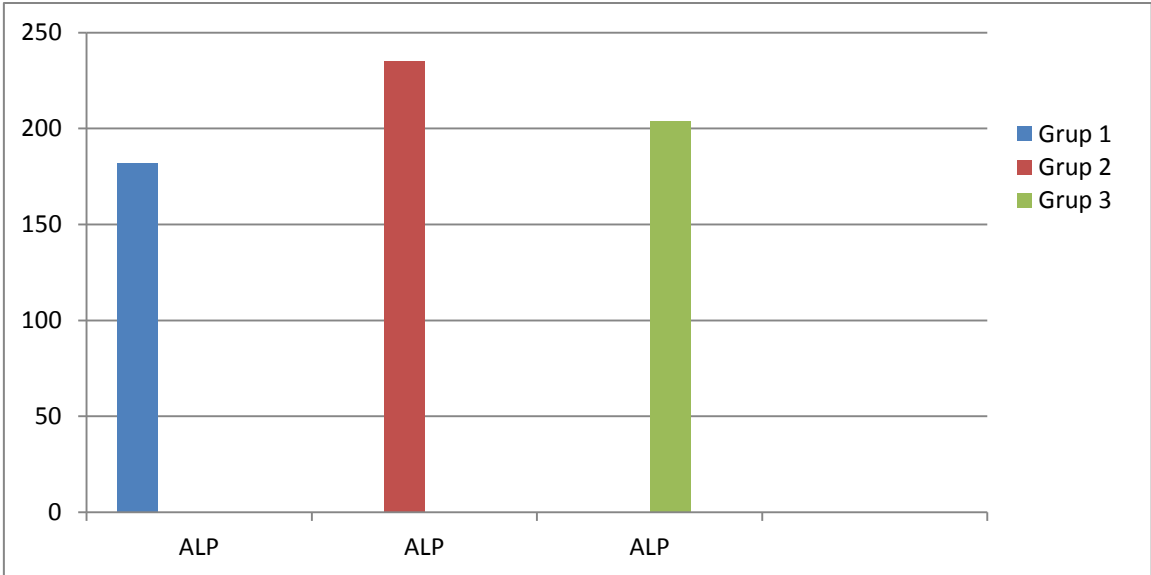
Şekil 13. Grupların PTH ortalamaları

Fosfor düzeyi grup 2’de grup 1 ve grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.021$  ve  $p=0.030$ ), grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı bir fark görülmedi ( $p= 0.654$ ), (Şekil 15, tablo 4)



Şekil 14. Grupların P ortalamaları

Grup 2’nin ortalama ALP değeri grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.006$ ), grup 1 ile grup 3 (Kontrol grubu) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0.437$ ). Grup 2 ile grup 3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.212$ ) (Şekil 16, tablo 4)

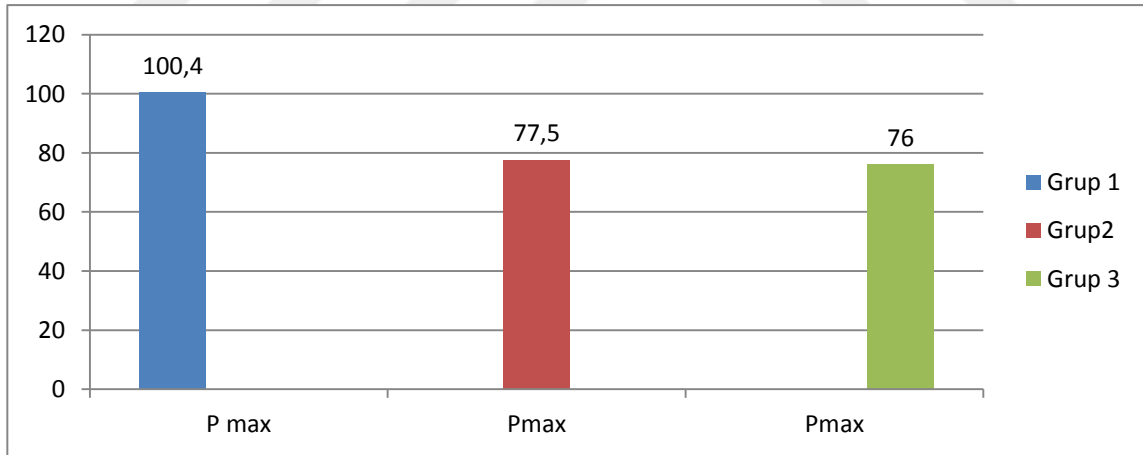


Şekil 15. Grupların ALP ortalamaları

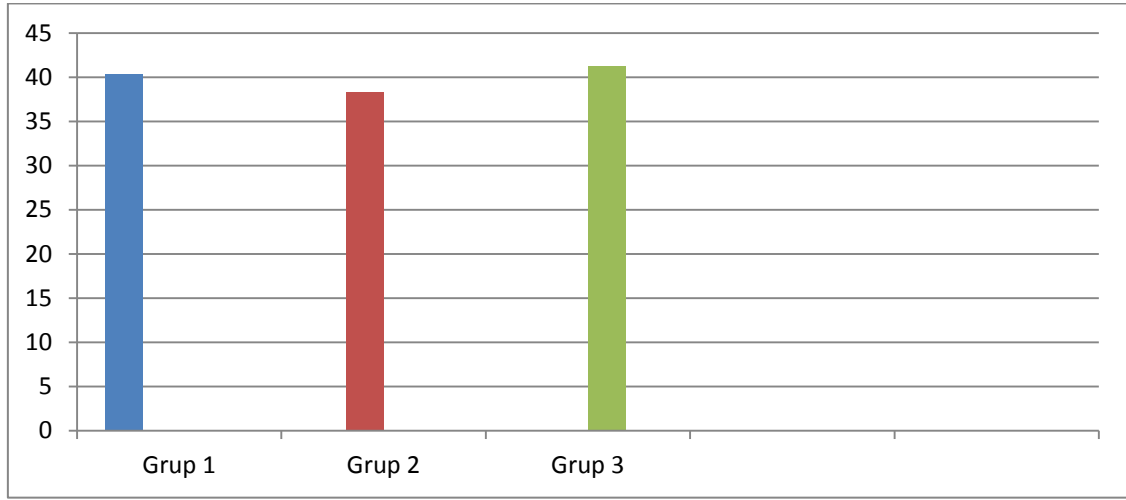
**Tablo 4.** Grupların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1(A)	Grup 2(B)	Grup 3(C)	p(A-B)	p(A-C)	p(B-C)	P(A-B-C)
D vit (ng/ml)	7.80 ± 2.27	14.75 ± 1.85	23.93 ± 4.89	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
Ca (mg/dl)	9.65 ± 0.43	9.74 ± 0.37	9.77 ± 0.33	0.350	0.345	0.777	0.488
P (mg/dl)	4.35 ± 0.73	4.69 ± 0.57	4.25 ± 0.78	0.021	0.654	0.030	0.037
ALP (U/L)	181.7 ± 96.8	235.1 ± 71.7	204.0 ± 97.5	0.006	0.437	0.212	0.026
PTH (pg/ml)	81.71 ± 44.01	51.85 ± 18.52	40.32 ± 16.86	<0.001	0.001	0.043	0.001
Glukoz (mg/dl)	88 ± 8	90 ± 9	94 ± 13	0.355	0.045	0.210	0.114
Cr (mg/dl)	0.62 ± 0.09	0.59 ± 0.06	0.59 ± 0.08	0.067	0.207	0.980	0.125
HDL (mg/dl)	47.1 ± 12.0	51.9 ± 10.5	47.2 ± 12.1	0.055	0.970	0.168	0.136
Kolesterol (mg/dl)	147 ± 24	143 ± 23	143 ± 32	0.519	0.668	0.993	0.799
(LDL) mg/dl	81 ± 23	75.55 ± 18.12	77.00 ± 28.55	0.195	0.524	0.829	0.443
TG (mg/dl)	92 ± 45	81 ± 38	98 ± 44	0.242	0.647	0.172	0.341

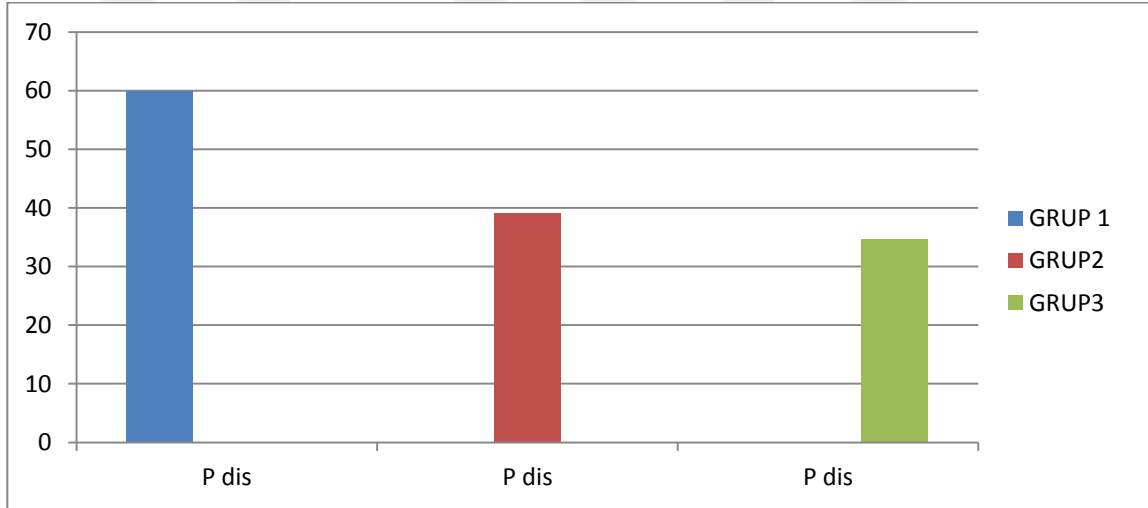
Grupların EKG parametrelerine baktığımızda; grup 1 Pmax değeri, grup 2 ve grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ), ancak grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0.584$ ), (Şekil 17, Tablo 5). Pmin değeri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.273$ ), (Şekil 18, tablo 5). Pdis değerlerine baktığımızda grup 1'in Pdis değeri, grup 2 ve grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ), ancak grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0.186$ ) (Şekil 19, Tablo 5).



**Şekil 16.** Grupların P max değeri



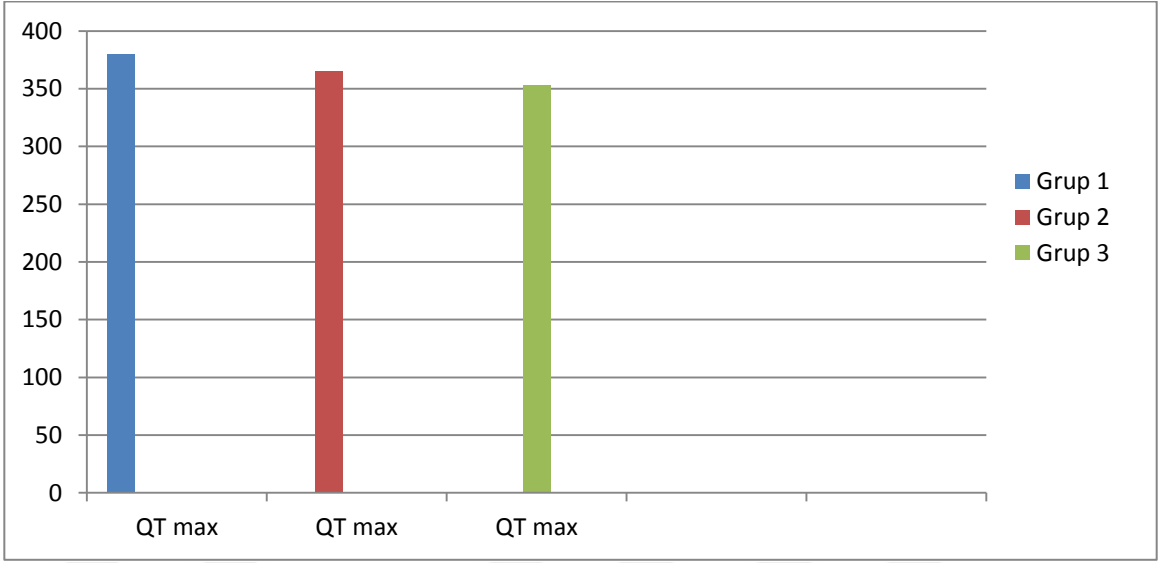
**Şekil 17.** Grupların P min süresinin karşılaştırılması



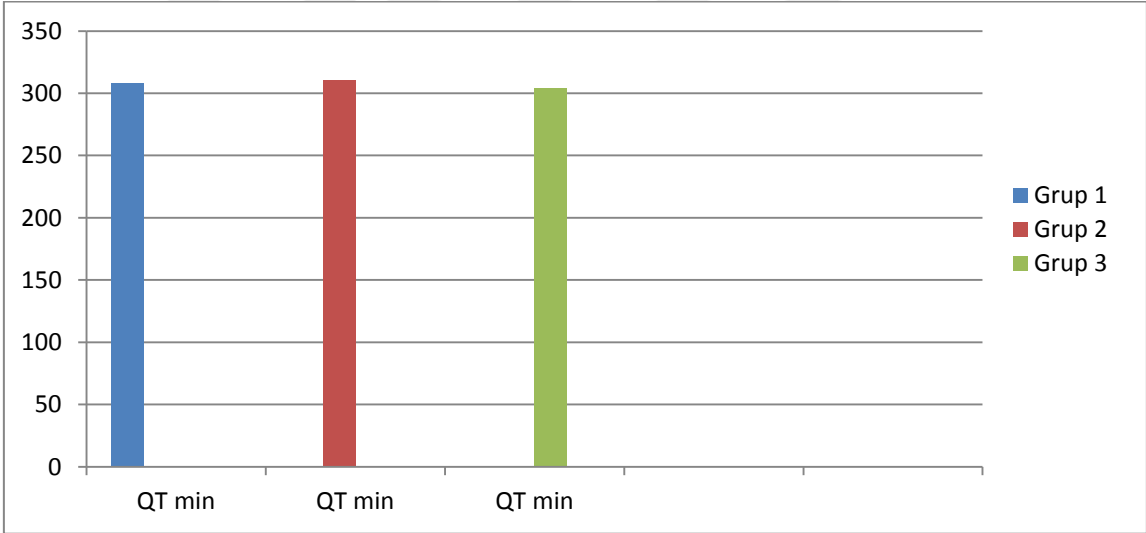
**Şekil 18.** Grupların Pdis değeri

Grup 1'in QTmax değeri, grup 2 ve grup 3'ün QTmax değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0.048$  ve  $p=0.003$ ). Grup 2 ile kontrol grubu (grup 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.308$ ) (Şekil 20, Tablo 5). Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün QTmin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p = 0.861$ ) (Şekil 21, Tablo 5). Grup 1'in QTdis değeri, grup 2 ve grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Grup 2 ile grup 3'ün QTdis değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p= 0.238$ ) (Şekil 22, Tablo 5).

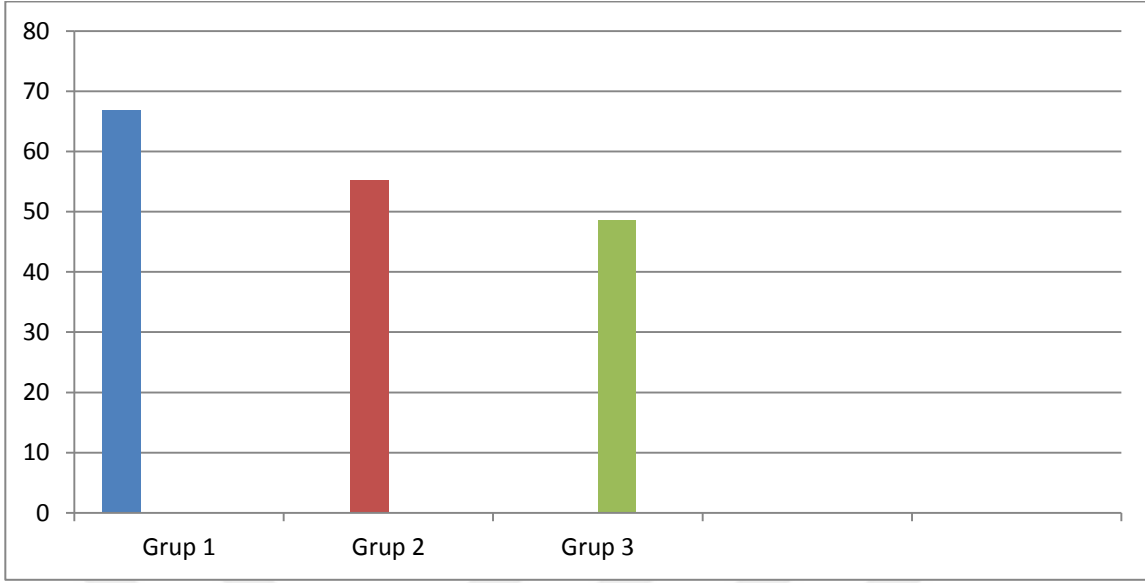




Şekil 19. Grupların QT max değeri

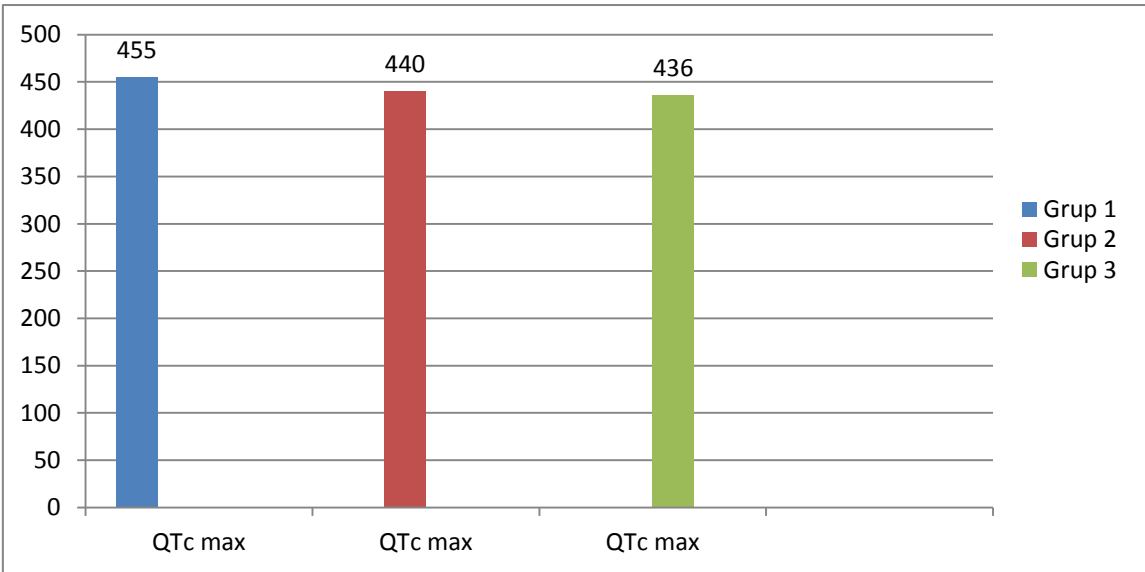


Şekil 20. Grupların QT min değeri

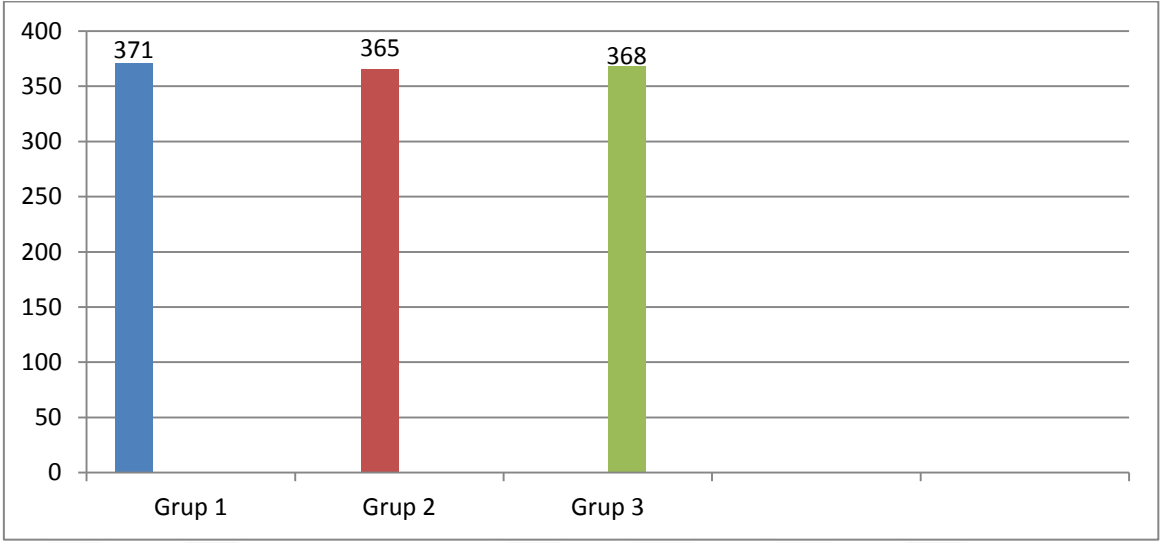


**Şekil 21.** Grupların QT dis değeri

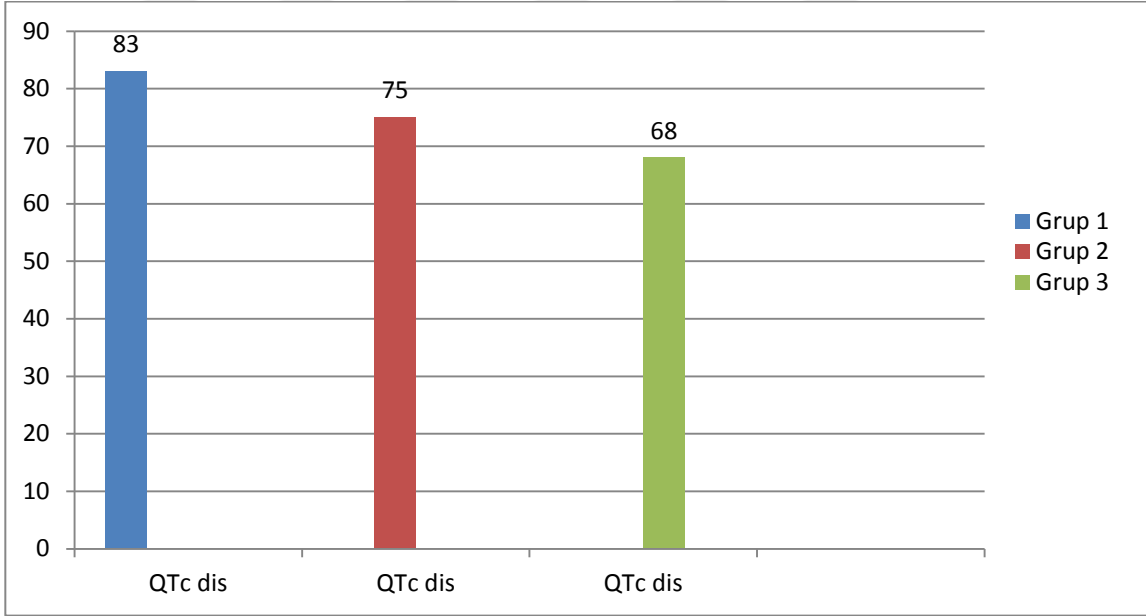
Grup 1'in QTc max değeri, grup 2 ve grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.023$ ), ancak grup 2 ile grup 3'ün QTc max değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.687$ ) (Şekil 23, Tablo 5). Grupların QTc min değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.517$ ) (Şekil 24, Tablo 5). QTc dis değerleri analiz edildiğinde grup 1'in QTc dis değeri grup 3'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0.041$ ) (Şekil 25, Tablo 5). Grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 2 ile grup 3 arasında ise anlamlı fark saptanmadı (Şekil 25, Tablo 5)



**Şekil 22.** Grupların QTc max değeri

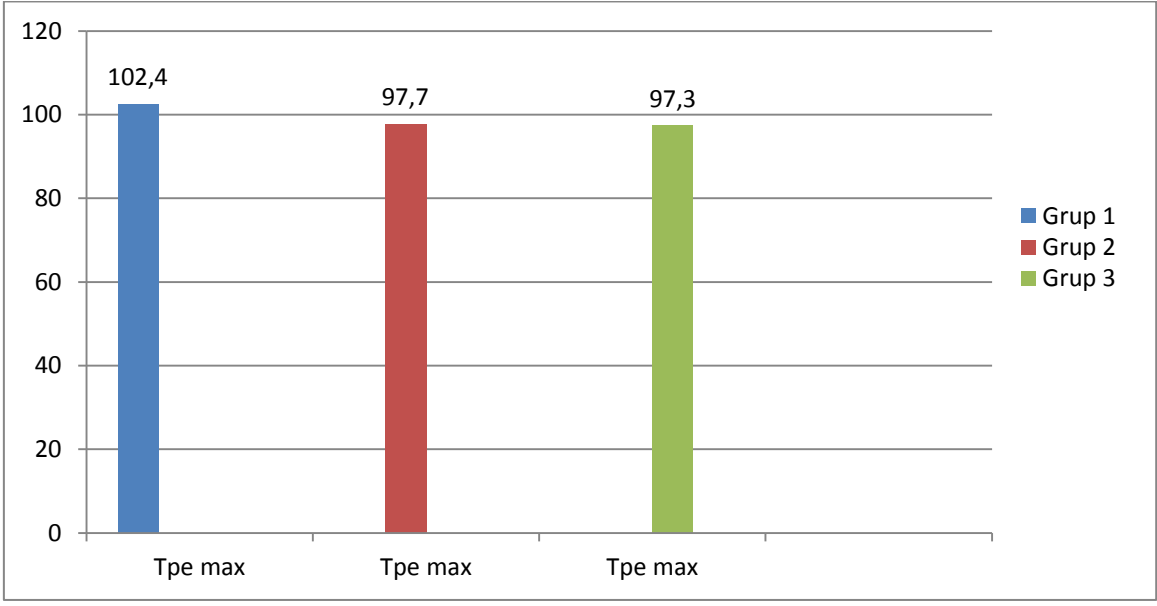


**Şekil 23.** Grupların QTc min değeri

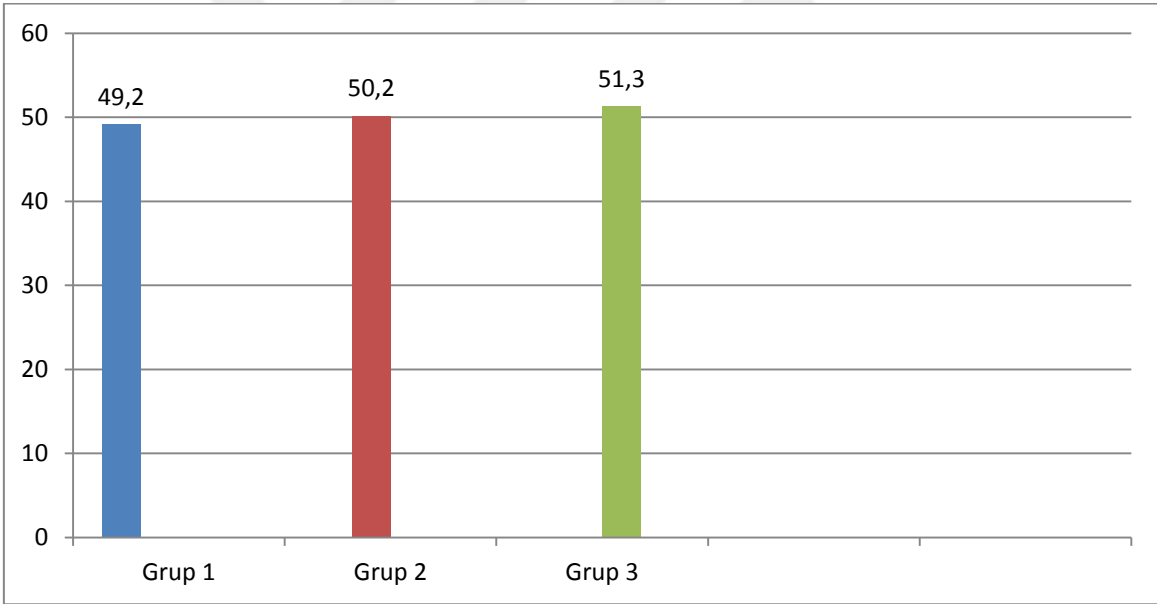


**Şekil 24.** Grupların QTc dis değeri

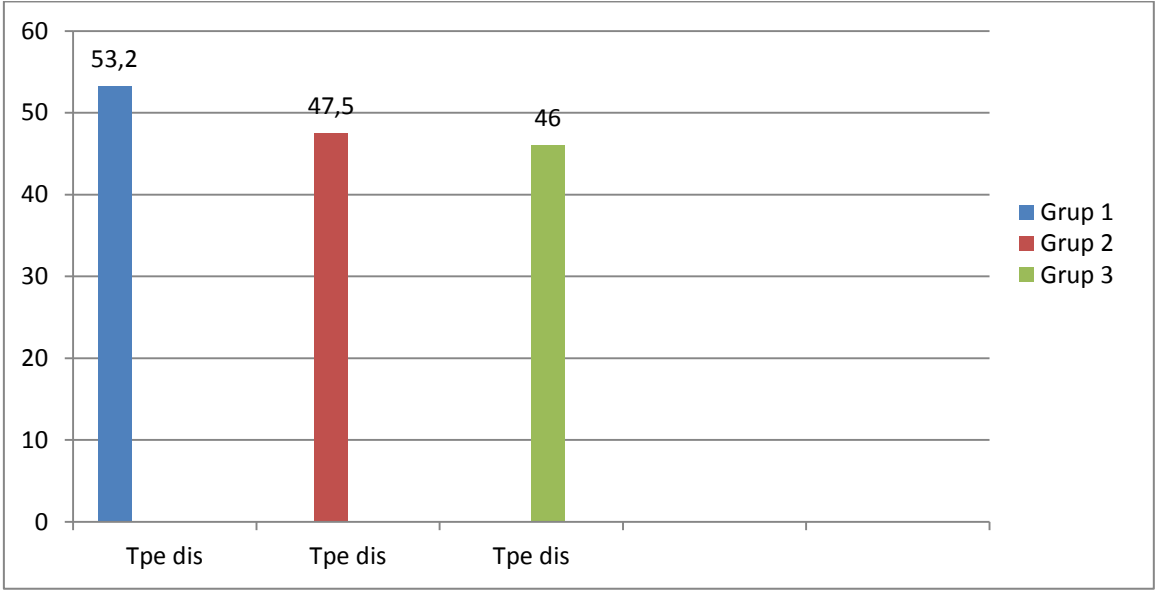
Gruplar arasında Tpe max, Tpe min ve Tpe dis değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Şekil 26, Şekil 27, Şekil 28, Tablo 5).



Şekil 25. Grupların Tpe max değeri

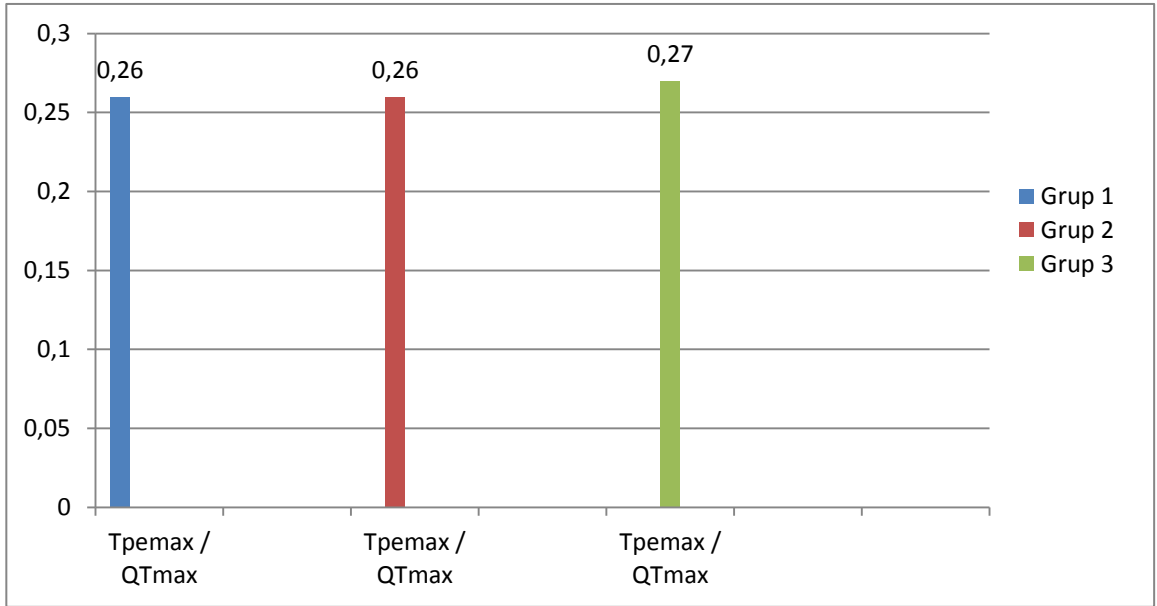


Şekil 26. Grupların Tpe min değeri



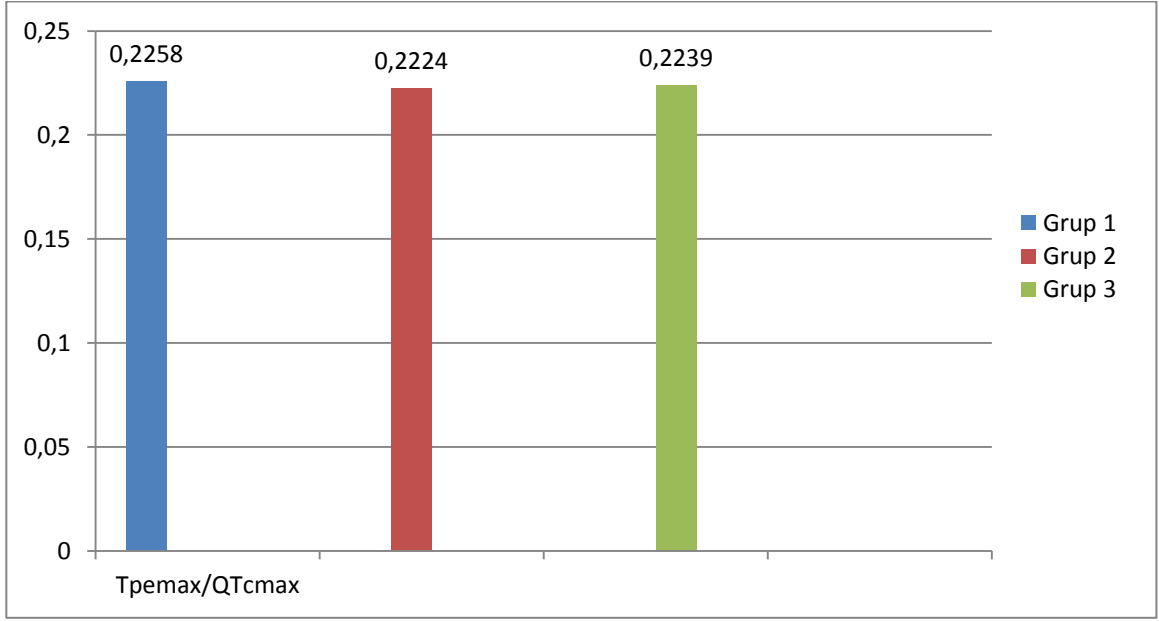
**Şekil 27.** Grupların Tpe dis değeri

Gruplar arasında Tpe max/QTmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.773$ ) (Şekil 29).



**Şekil 28.** Grupların Tpe max/QTmax değeri

Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün Tpe max / QTc max değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.901$ ) (Şekil 30).

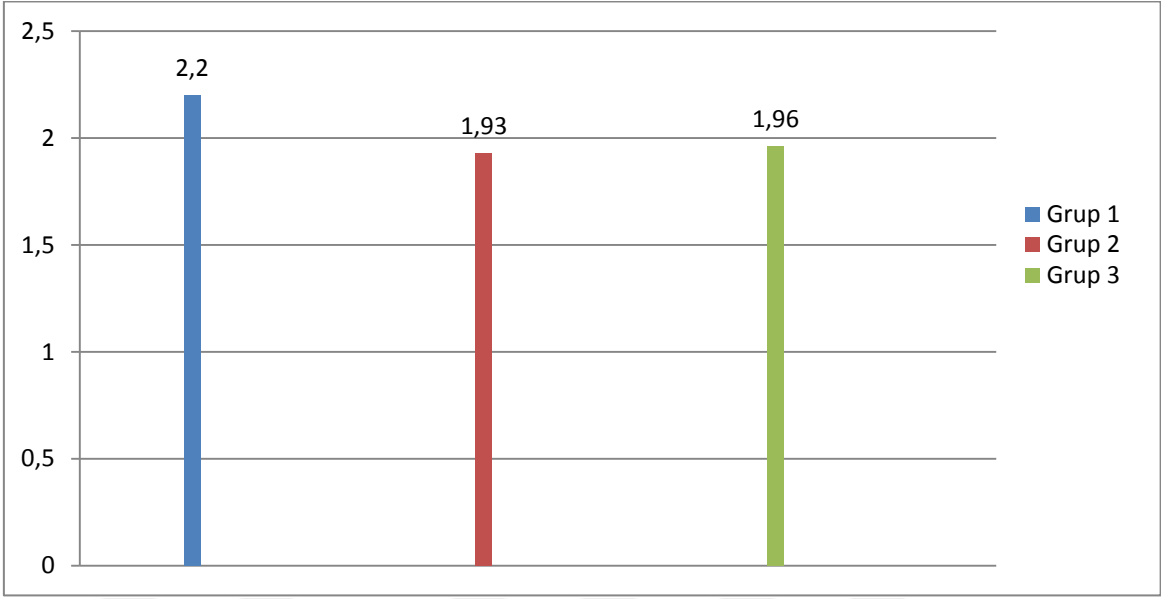


Şekil 29. Grupların Tpe max / QTc max değeri

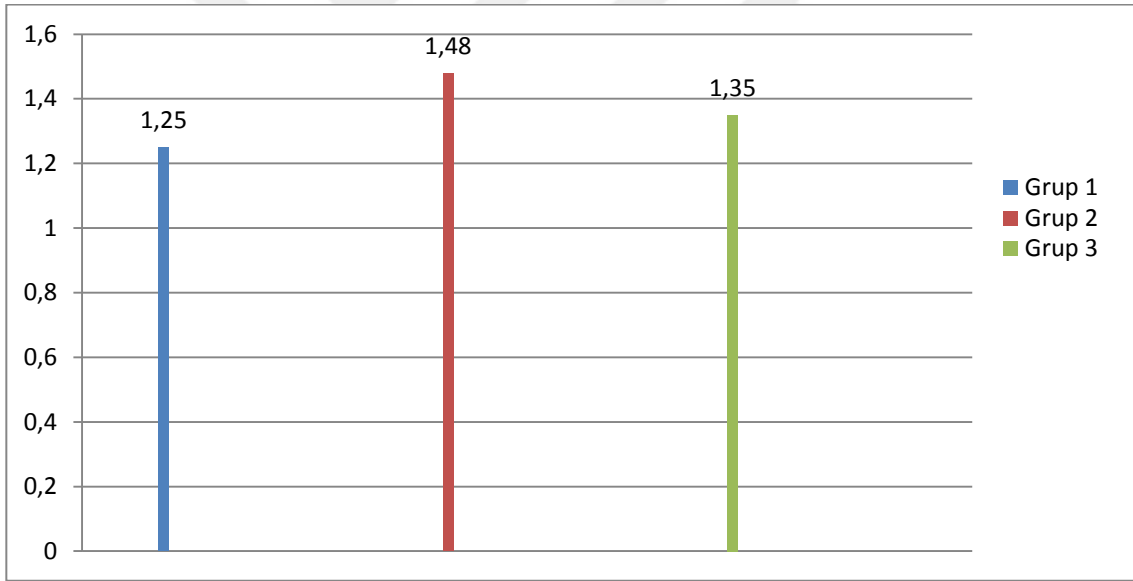
Tablo 5. Grupların EKG özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1(A)	Grup 2(B)	Grup 3(C)	p(A-B)	p(A-C)	p(B-C)	p(A-B-C)
Pmax (ms)	100.4 ± 11.2	77.5 ± 9.3	76.0 ± 7.3	<0.001	<0.001	0.584	0.001
Pmin (ms)	40.40 ± 8.07	38.33 ± 5.07	41.33 ± 7.43	0.179	0.691	0.101	0.273
Pdis (ms)	60.00 ± 14.56	39.16 ± 11.30	34.66 ± 9.90	<0.001	<0.001	0.186	0.001
QTmax (ms)	380.0 ± 27.0	365.5 ± 39.8	353.3 ± 35.1	0.048	0.003	0.308	0.015
QTmin (ms)	308.8 ± 37.7	310.2 ± 28.6	304.6 ± 27.9	0.844	0.697	0.524	0.861
QTdis (ms)	66.80 ± 19.52	55.27 ± 20.06	48.66 ± 11.25	0.009	0.001	0.238	0.001
QTc max (ms)	455.2 ± 30.0	440.0 ± 30.0	436.5 ± 23.9	0.024	0.031	0.687	0.023
QTc min (ms)	371.6 ± 27.7	365.0 ± 25.6	368.3 ± 23.3	0.262	0.677	0.667	0.517
QTc dis (ms)	83.58 ± 26.40	75.08 ± 33.60	68.20 ± 19.25	0.193	0.041	0.462	0.134
Tp-e max (ms)	102.4 ± 13.0	97.7 ± 15.5	97.3 ± 14.8	0.138	0.206	0.925	0.248
Tp-e min (ms)	49.20 ± 8.29	50.27 ± 9.40	51.33 ± 9.15	0.576	0.397	0.715	0.680
Tp-e dis (ms)	53.20 ± 15.17	47.50 ± 13.60	46.00 ± 13.52	0.077	0.104	0.721	0.100
Tp-e max / QT max	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.04	0.27 ± 0.04	0.922	0.488	0.548	0.773
Tp-e max / QTc max	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.641	0.850	0.894	0.901

Grupların arteriyel sertlik ve esneklik (distensibility) durumuna bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Şekil 31, Şekil 32, Tablo 6).

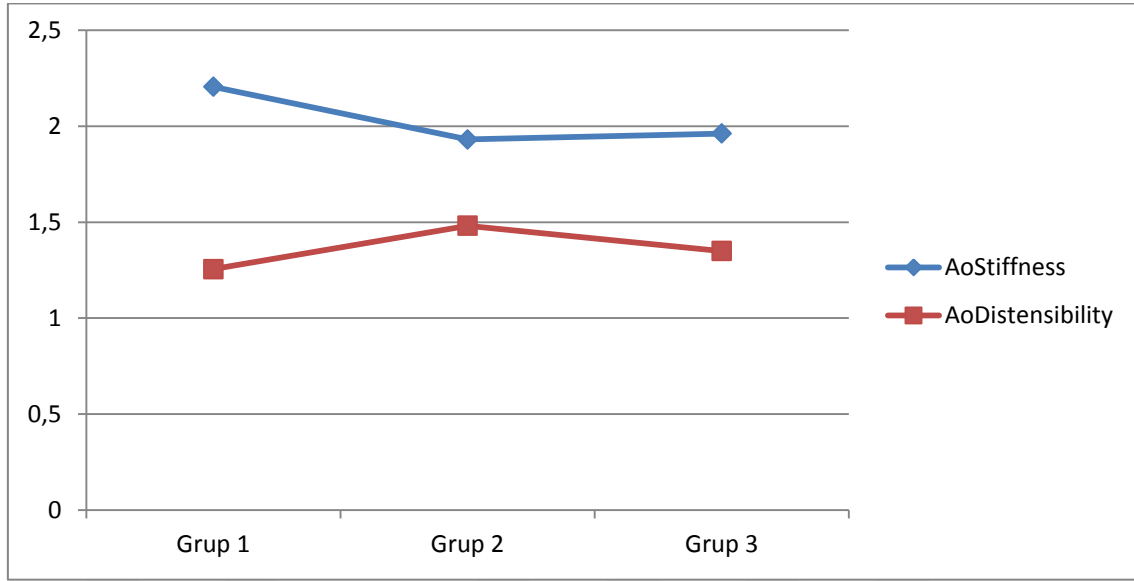


**Şekil 30.** Grupların arteriyel stiffness değeri



**Şekil 31.** Grupların arteriyel distensibility değeri

Arteriyel stiffness ile distensibilite arasında ters korelasyon vardı. Arteriyel sertlik arttıkça arteriyel esneklik azalıyordu (Şekil 33).



**Şekil 32.** Arteriyel stiffness ile distensibilite arasındaki korelasyon

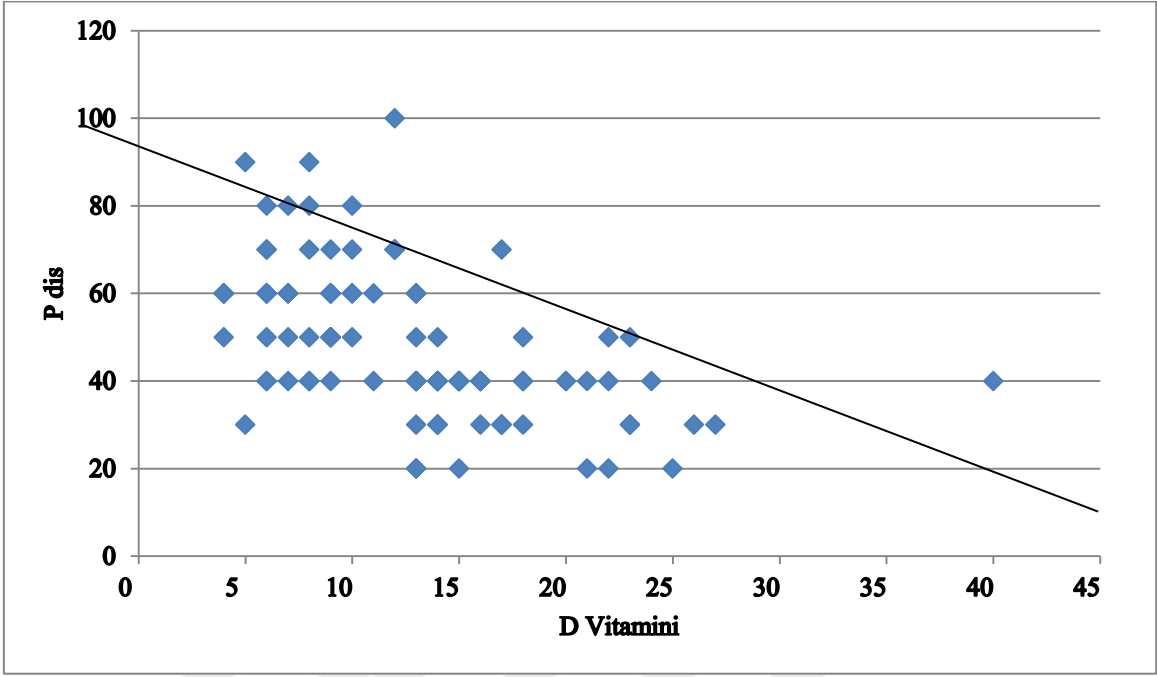
Gruplar arasında CIM (Karotis intima media) kalınlığı ve CIM velositesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Grupların ultrasonografik parametreleri

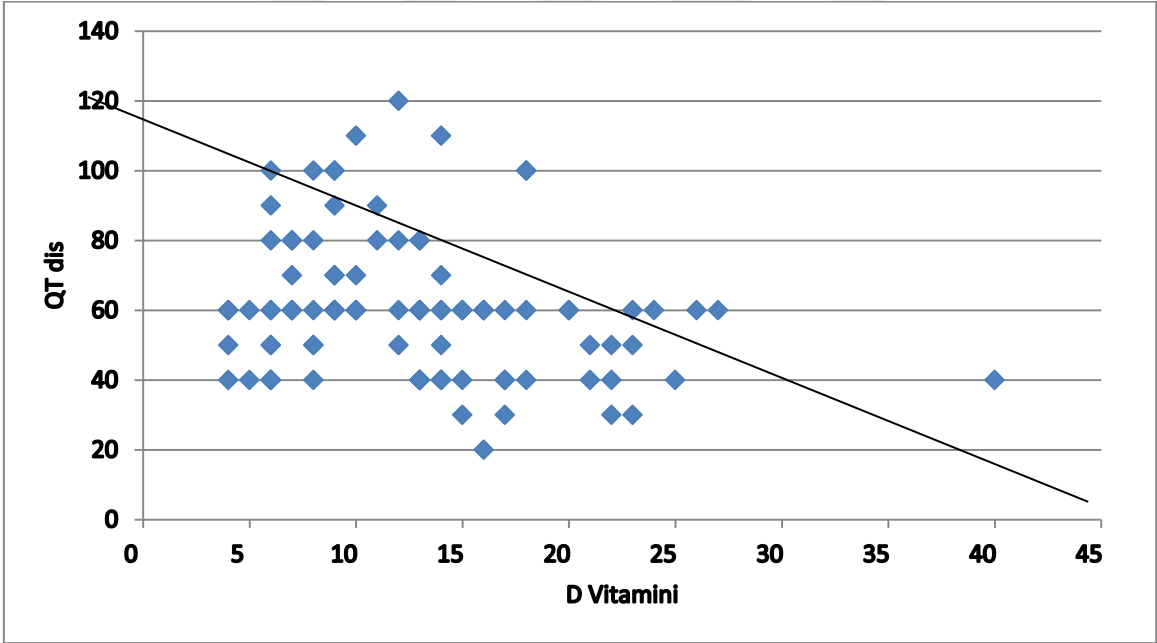
	Grup 1(A)	Grup 2(B)	Grup 3(C)	p(A-B)	p(A-C)	p(B-C)	P(A-B-C)
<b>CIMT</b>	0.49 ± 0.06	0.48 ± 0.05	0.50 ± 0.09	0.467	0.628	0.336	0.593
<b>CI dS</b>	5.79 ± 0.73	5.52 ± 0.69	5.98 ± 0.50	0.096	0.339	0.024	0.067
<b>CI dD</b>	4.93 ± 0.69	4.72 ± 0.63	5.03 ± 0.43	0.147	0.621	0.090	0.188
<b>CI velocity (cm/s)</b>	147.1 ± 41.1	164.7 ± 51.2	158.0 ± 49.4	0.080	0.392	0.669	0.214
<b>Ao dS</b>	9.86 ± 1.87	8.95 ± 1.84	9.45 ± 2.15	0.028	0.475	0.408	0.098
<b>Ao dD</b>	7.98 ± 1.70	7.07 ± 1.72	7.64 ± 1.87	0.018	0.519	0.300	0.064
<b>Ao stiffness index</b>	2.20 ± 0.84	1.93 ± 0.71	1.96 ± 0.59	0.119	0.305	0.885	0.228
<b>Ao distensibility</b>	1.25 ± 0.49	1.43 ± 0.57	1.35 ± 0.44	0.054	0.507	0.434	0.141

Çalışmamızda D vitamini ile Pdis ve QTdis değerleri arasında negatif korelasyon izlendi (sırasıyla r: -0.519 p:<0.01 ve r: -0.248 p=0.012). (Şekil 34, Şekil 35, Tablo 7)



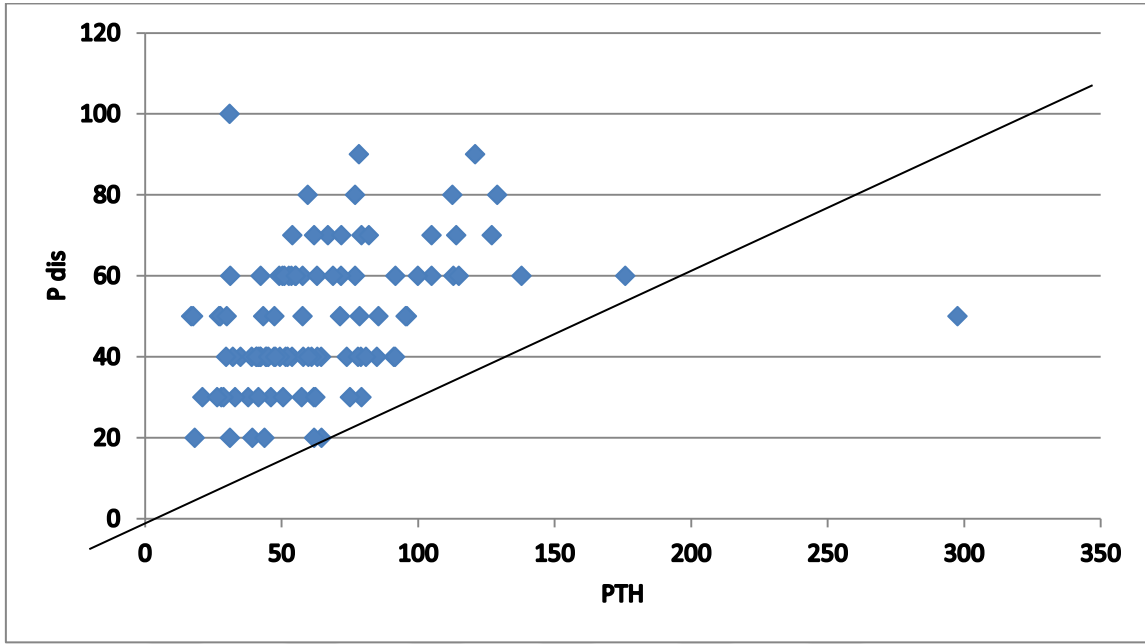


Şekil 33. D vitamini ile P dis arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 34. D vitamini ile QT dis arasındaki korelasyon grafiği.

Çalışmamızda PTH ile Pdis arasında pozitif korelasyon vardı  $r=0.356$  ve  $p<0.01$  (Şekil 36, Tablo 7).



Şekil 35. PTH ile P dis arasındaki korelasyon grafiği.

PTH ile D vitamini arasında ise negatif korelasyon vardı ( $r: -0.464$ ,  $p < 0.01$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. Bazı önemli parametreler arasındaki korelasyon.

EKG parametresi	D vitamini		PTH		Arteriyel stiffness		Arteriyel distensibility	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Pdis	-0.519	<0.01	0.356	<0.01	0.066	0.510	-0.044	0.666
QT dispersiyonu	-0.248	0.012	0.069	0.490	0.089	0.374	-0.044	0.666
QTc dis	-0.167	0.095	0.035	0.726	0.076	0.449	-0.013	0.898
Tp-e / QT maks	0.043	0.666	-0.117	0.242	0.005	0.959	0.059	0.555
Tp-e / QTc maks	-0.012	0.907	-0.001	0.990	0.092	0.362	-0.004	0.969
D vitamini	-	-	-0.464	<0.01	-0.124	0.215	0.113	0.260
PTH	-0.464	<0.01	-	-	0.034	0.736	-0.078	0.437
Arteriyel stiffness	-0.124	0.215	0.034	0.736	-	-	-0.867	<0.01
Arteriyel distensibility	0.113	0.260	-0.078	0.437	-0.867	<0.01	-	-

#### 4. TARTIŞMA

D vitamini organizma için önemli bir yapı taşı olup kemik metabolizması ve Ca homeostazı üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Son yıllarda D vitamininin immünmodülatör etkisinin bilinmesiyle birlikte özellikle çocuklarda enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve diğer hastalıklarla olan bağlantısını göstermek amaçlı birçok çalışma yapılmıştır. D vitamininin immün işlevleri iyileştirerek, anti-inflamatuar etkinlik göstererek ve endotelium aracılı vazodilatasyonu sağlayarak kalbin ileti sistemi üzerinde de olumlu etkiler gösterdiği düşünülmektedir. Son yıllarda D vitamini eksikliğinin arteryal sertlik üzerinde etkisi olup olmadığını açıklığa kavuşturmayı amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu hem arteryal sertlik hem de D vitamini eksikliği riski taşıyan kronik böbrek hastaları ile gerçekleştirilmiştir. Çocuk populasyonun değerlendirildiği çalışma sayısı ise kısıtlıdır. Biz de çocuklarda D vitamini eksikliğinin arteriyal sertlik ve kalbin ileti sistemi üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlı prospektif bir çalışma yaptık.

Araştırmacılar, dünya çapında bol güneşe maruz kalan bölgelerde bile D vitamini eksikliğini büyük bir halk sağlığı sorunu olarak rapor etmişlerdir. Mevcut verilere dayanarak, Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık, Yeni Zelanda ve Belçika'da sırasıyla yüzde 16, 35, 31 ve 58 çocukta D vitamini eksikliği veya yetersizliği gözlenirken; Malezya ve Afganistan'da, sırasıyla % 72 ve % 95'e ulaşmıştır (128). McNally ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir metaanalizde gelişmiş ülkelerde % 47 ve gelişmekte olan ülkelerde % 64 oranında D vitamini eksikliği veya yetersizliği görülmüştür (129). D vitamini eksikliği dünyanın birçok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Andıran ve arkadaşlarının 0-16 yaş grubu 440 çocuk ve adolesanda yaptığı çalışmada, populasyonun %40'ında serum D vitamini 20 ng/ml'nin altında tespit edilmiştir (17). Ülkemizde, yakın zamanda, Solak ve arkadaşlarının tüm yaş gruplarının değerlendirildiği 35667 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada katılımcıların % 76.25'inde vitamin D düzeyi eksik veya yetersiz bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çalışmaya alınanların % 85.1'inde vitamin D düzeyi eksik veya yetersiz bulundu.

Kumar ve ark.'nın 2001–2004 yılında çocuklarda ve adolesanlarda vitamin D eksikliği ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi saptamak için yaptığı çalışmada yaşları 1 ila 21 yaş arasındaki 6275 kişiyi kapsayan çalışmada kız cinsiyette D vitamini eksikliği daha yüksek oranda bulunmuştur (130). Aypak ve ark.'nın ülkemizde yaptığı 102 kişiyi kapsayan çalışmada kız cinsiyet ile D vitamini düzeyi negatif korelasyon göstermiştir (131). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde kızların D vitamini düzeyi erkek cinsiyete oranla anlamlı miktarda düşüktü (Şekil 11). Bu durum kız cinsiyetin kapalı giyim tarzı ve dış ortam aktivite azlığı ile ilişkilendirilebilir. Bu sonuçlar ışığında cinsiyetin D vitamini eksikliği prevalansında etkili olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda grupların vitamin D düzeyleri değerlendirilirken aynı zamanda çalışmaya alınan tüm çocuklarda kalsiyum, fosfor, PTH, alkalen fosfataz, glukoz, kreatinin, HDL, LDL, kolesterol ve trigliserit düzeyleri de incelendi. Gruplar arasında fosfor, PTH ve alkalen fosfataz bakımından anlamlı bir fark saptansa da her üç grubun da fosfor, PTH ve alkalen fosfataz ortalama değerleri aslında normal sınırlar arasında tespit edildi. Gruplar arasında kalsiyum, glukoz, kreatinin, HDL, LDL, kolesterol ve trigliserit düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı.

Vitamin D eksikliğinin renin-anjiyotensin sistemi ile kan basıncını arttırdığı bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, D vitamini reseptörü eksikliğinin, renin ekspresyonunda ve plazma anjiyotensin II üretiminde birkaç kat artışa yol açarak hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle D vitamini renin-anjiyotensin sisteminin yeni bir endokrin düzenleyicisi olarak kabul edilmiştir (132). Ayrıca D vitamini endotel hücrelerdeki sitozolik serbest Ca konsantrasyonlarının azalmasını sağlayarak aortun endotel bağımlı kontraksiyonunu azaltır ve antihipertansif etki gösterir (54). Bu mekanizmaların dışında halen aydınlatılmamış olmasına rağmen mevcut veriler ışığında, PTH'un vasküler düz kas hücrelerini etkileyerek, damar sertliğine ve aterosklerotik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (51)

Jack L.He ve arkadaşlarının 20 yaş ve üzeri 7561 katılımcı ile gerçekleştirdiği çalışmada D vitamini düzeyleri ile SKB arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (133). Forman ve arkadaşlarının üç büyük prospektif kohort NHS I (Nurses Health Study I), NHS II ve HPFS (Health Professionals Follow-up Study) çalışmalarındaki 209313

katılımcı arasında gerçekleştirdiği çalışmada yüksek D vitamini alımı ile hipertansiyon gelişim riskinin daha düşük olması arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (134). Bizim çalışmamızda da vitamin D düzeylerine göre oluşturduğumuz gruplar arasında SKB ve DKB ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum D vitamini eksikliğinin ortaya çıkarabileceği hipertansiyon etkisinin literatürde belirtildiği gibi ileri yaşlarda ortaya çıkabilecek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

D vitamini endotelial hücrelerdeki sitozolik serbest Ca konsantrasyonlarının azalmasını sağlayarak aortun endotel bağımlı kontraksiyonunu azaltır ve anti inflamatuvar etkisi ile immün hücrelerin (özellikle makrofajlar ve nötrofiller) infiltrasyonunu engeller (54). D vitamini ayrıca endotelial adezyon moleküllerini azaltarak, endotelial NOS aktivitesini artırır (105, 106). 1,25-OH D'ye maruz bırakılan koroner vasküler düz kas hücreleri trombojenik genlerin ekspresyonunu azaltmış, fibrinolitik ve vazodilatör genlerin ekspresyonunu ise artırmıştır (136). İn vitro, 1,25-OH D kardiyomyosit proliferasyonunu ve endotelin ile uyarılmış kardiyomyosit hipertrofini azaltır (137). Bu bulgularla D vitamini endotelial disfonksiyonu engeller ve vazodilatasyonu sağlar.

D vitamini, TNF-a, IL-6, IL-1 ve IL-8 dahil olmak üzere enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır (138). D vitamini eksikliği enflamasyona benzer şekilde miyokardiyumda fibroblast aktivasyonu, atriyal ve ventriküler dokuda fibrozis ile kollajen birikimi, yetersiz kan akımı, izotropik miyoelektrik aktivitede azalma ve immün hücrelerin (özellikle makrofajlar ve nötrofiller) infiltrasyonu gibi sonuçlara yol açmaktadır. Enflamasyonda nikotinamid-adenin dinükleotid, sitokrom C redüktaz, sukinat sitokrom C redüktaz ve sitokrom C oksidaz enzim aktiviteleri önemli ölçüde azalmaktadır. Mitokondriyal kompleks II ve kompleks IV regülasyonundaki azalma ile miyokard ATP üretim miktarı enflamasyonda azalarak miyokard fonksiyonlarının bozukluklarına neden olmaktadır (139). Meydana gelen bu enflamasyonun da kalp üzerinde bazı ileti sistemi anomalilerine neden olduğu yapılan çalışmalarla saptanmıştır. Bu sebeplerle, D vitamini eksikliği miyokardiyal hipertrofi ve aritmilerle ilişkilendirilmiştir (149).

EKG anormalliklerin kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin güçlü bağımsız belirleyicileri olduğu gösterilmiştir (140). D vitamini eksikliğinin kalbin ileti sistemi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar literatürde sınırlıdır. Tushar ve ark.'ları

çalışmalarında, D vitamini seviyeleri ile majör EKG anormallikleri arasında bağımsız, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Çalışmada hastalar D vitamini düzeylerine göre; 0-20 ng/ml, 20-40 ng/ml arası ve 40 ng/ml üzeri olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hastaların EKG'leri Q - QRS anormallikleri, ST - depresyonu veya elevasyonu, negatif T dalgaları ve kısa veya uzun P dalgası açısından incelenmiştir. Çalışmada D vitamini eksik olan grupta T dalga anormalliği, sol ventrikül hipertrofisi ve WPW sendromu daha fazla görülmüş ve bu durum D vitamini eksikliğinin iskemi ve kalp kası hipertrofisine yol açabileceği şeklinde yorumlanmıştır. (141). Ahmad ve ark.'ları da D vitamini eksikliğinin, özellikle erkeklerde miyokardiyal iskemi ile ilişkili olabileceğini EKG parametreleri ile ortaya koymuşlardır. D vitamini eksikliğinin yol açtığı ateroskleroz, inflamasyon, arteriyel kalsifikasyon ve de endotel disfonksiyonu etkileri ile bu sonuçlara yol açabileceği düşünülmüştür. (142). Bu amaçla biz bu çalışmamızda D vitamini eksikliğinin yol açabileceği kalbin ileti sistemindeki olası etkilenmenin erken saptanması amacıyla elektrokardiyografik parametreleri araştırdık. Çocuklarda D vitamini eksikliğinin kalbin ileti sistemindeki olası olumsuz etkilerinde role sahip olabilecek EKG'deki P dalga süresi, QT süresi, Tp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi parametrelerin etkilenip etkilenmediğini değerlendirdik.

P dalgası kardiyak siklusun ilk dalgasıdır ve atriyum depolarizasyonun gösterir (143). EKG'de saptanan P dalga anormalliklerinin atrium iletimindeki değişiklikleri (74). yansıttığı düşünülmektedir.

Pmax süresi ve Pdis süresi standart EKG'de sinüs düğümünden çıkan uyarıların atriyum duvarında heterojen ve instabil dağılımını gösteren non-invaziv belirteçtir. Atriyal miyokard da heterojen ve instabil elektirik aktivitenin artması atriyal reentry başlamasında majör rol oynamaktadır. Pmax süresi, interatriyal iletimin bozulmasının göstergesi iken, heterojen elektiriksel iletimi ise Pdis göstermektedir (144). Zhang ve arkadaşları çalışmalarında D vitamini eksikliği ile AF oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu desteklemişlerdir. Uzun P dalgası dispersiyonunun ve atriyal elektromekanik gecikmenin, inflamasyon ve oksidatif strese sekonder atriyumun elektiriksel ve yapısal yeniden şekillenmesinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (145). Pmax ve Pdis süreleri, enflamasyonda, paroksizmal AF, mitral stenoz, aort stenozu, dilate kardiyomiyopati, akut miyokard enfarktüsü, aterosklerotik kalp hastalığı

ve anginası olan hastalarda AF riskini tahmin etmede non-invaziv belirteç olarak kullanılmaktadır (77). Doğan ve arkadaşları yaptığı çalışmada Atriyal fibrilasyonun gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilen P dalgası dispersiyonu araştırılmış ve inflamatuvar bağırsak hastalığında (IBD) Pdis süresini yüksek bulmuşlar, bunun kronik enflamasyona bağlı olabileceğini söylemişlerdir (146).

Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, Pmax ve Pdis süreleri D vitamini normal ( Kontrol grubu) ve yetersiz gruba göre D vitamini eksik grupta anlamlı derecede yüksek bulduk. Çalışmamızdaki D vitamini eksik grubun Pmax ve Pdis sürelerindeki uzamanın olası sebepleri olarak şunlar düşünülmektedir. D vitamini eksikliği enflamasyona benzer şekilde atrial myokardiyumda fibroblast aktivasyonu, atriyal dokuda fibrozis ile kollajen birikimi, yetersiz kan akımı, izotropik miyoelektrik aktivitede azalma ve immün hücrelerin (özellikle makrofajlar ve nötrofiller) infiltrasyonu gibi sonuçlara yol açmaktadır. Dolayısıyla bu şekilde atriumlardaki ileti sistemini etkilediğinden EKG’de Pdis süresinde uzamaya sebep olabilmektedir.

Ventrikül depolarizasyonunun başlangıcından ventrikül repolarizasyonunun sonuna kadar olan aralığa “QT aralığı” denir. QT aralığı ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat sürelerini yansıtır (73). EKG’de, en uzun QT (QTmax) ve en kısa QT (QTmin) süresi arasındaki farka, QT dispersiyonu denir.

QTdis, ( $QTdis = QTmax - Qtmin$ ) ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin bir ölçütüdür (86, 87). QTdis süresinin uzun olmasının reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmiler ve ani kalp ölümleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir (147). Enflamasyon durumlarında, bazı antiaritmik ilaç kullanımında, postoperatif fallot tetralojili hastalarda, hipertrofik kardiyomyopati, miyokard enfarktında, elektrolit dengesizliği, kalp yetersizliği, kapak hastalığı, ilaca bağlı toksisite durumlarında uzamış QTdis’in hayatı tehdit eden aritmilerle ilişkili olduğu bulunmuştur (148).

Carvalho ve arkadaşları çalışmalarında D vitamini, endotelium aracılı vazodilatasyon ve antiinflamatuvar yanıt ile doğrudan ilişkilendirmişlerdir. Dolaylı olarak, kan basıncı, miyokardiyal hipertrofi ve ventriküler aritmilerin azalmasını destekleyebileceğini savunmuşlardır (149).

Biz de çalışmamızda literatürde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak D vitamini eksik grubun, QTmax ve QTdis sürelerini D vitamini normal ( Kontrol grubu) ve yetersiz gruba göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Çalışmamızdaki D vitamini eksik grubun QTmax ve QTdis sürelerindeki artışın, D vitamininin eksikliğinde endotelyum aracılı vazodilatasyonun sağlanamaması ve oluşabilecek inflamatuvar etki nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz.

QTc (Düzeltilmiş QT değeri); kalp hızına göre düzeltilmiş QT değeri anlamında kullanılan bir terimdir. Literatürdeki çalışmalar düzeltilmiş QT aralığının (QTc) kardiyovasküler hastalığın önemli fakat kesin olmayan bir belirteci olduğunu düşündürmektedir. Wasserstrum ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda yaptığı bir çalışmada uzun QTc süresi olan sepsisli hastaların mortalite oranları normal ve kısa QTc süresi olan hastalara göre daha fazla bulunmuştur. QTc süresinin anormalliklerinin kötü prognoz ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (150). Akintunde ve arkadaşları da çalışmalarında hipertansif hastalarda artmış QTc dispersiyonunun yaygın olduğunu saptamışlardır (151). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak D vitamini eksikliği olan grupta QTcMax ve QTc dispersiyonunun D vitamini normal gruba ( Kontrol grubu) göre uzadığını bulduk. Çalışmamızdaki D vitamini eksik grubun QTcMax ve QTcdis sürelerindeki artışın, D vitamini eksikliğinde endotelyum aracılı vazodilatasyonun sağlanamaması ve inflamatuvar aktivitenin baskılanamaması sebebiyle olabileceği düşünülmektedir.

EKG'de yeni bir parametre olan Tp-e aralığı (Tp-e), T dalgasının pikinden T dalgasının bitiminin izoelektrik hat ile birleştiği noktaya kadar olan aralığın süresidir. Tp-e aralığı, Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranları, kalp repolarizasyonundaki toplam değişkenlik için belirteçlerdir (152). Önceden bildirilen çalışmalar Tp-e intervali, Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranlarının uzun QT sendromu, Brugada sendromu ve miyokard infarktüsünde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yüksek sitokin seviyeleri ve hiper-inflamatuvar durumun, ventriküler repolarizasyon anormalliğine yol açabileceği ve artan Tp-e aralığı ile Tp-e/QT oranının malign ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda ileri sürülmektedir (153, 154). Demir ve arkadaşları, çalışmalarında Tp-e intervali ve Tp-e / QT oranlarının enfeksiyonlu hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede uzadığını göstermişlerdir (155, 94). Özdemir ve arkadaşları ise çalışmalarında sepsis ve septik



şoklu hastalarda Tp-e aralığı, Tp-e/QT ve Tp-e / QTc oranında artış bulamamışlardır (94). Biz de endotelyum aracılı vazodilatasyon ve antiinflamatuvar yanıt ile doğrudan ilişkilendirilen D vitamininin dolaylı olarak malign ventriküler aritmilerle ilişkisini araştırmak için hastaların Tp-e aralığı, Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranlarını değerlendirdik. Gruplar arasında bu değerler açısından farklılık yoktu.

Arteriyel sertlik, kısaca arterin duvar yapısının elastik özelliğinin azalmasıdır. Artmış damar duvarı gerilimi fonksiyonel arteriyel sertliğe neden olur. Bu süreçte en önemli rolü endotel disfonksiyonu oynar. Endotelyal disfonksiyon; vasküler inflamasyona yol açar, sitokin ve vazoaaktif maddelerin (anjiotensin 2, endotelin 1) salınımını artırır. İnflamatuvar yanıt, arteriyel damarın hem fonksiyonel hem de yapısal sertleşmesinde etkilidir. Fonksiyonel damar sertleşmesi sürecinde endotelyal disfonksiyona ek olarak, kan basıncı artışı, kalp hızında artış ve sempatik aktivasyon yer alır (100). Vitamin D'nin vazodilatatör ve anti aterosklerotik etkileri kanıtlanmıştır (107). D vitamini vasküloprotektif etkisini endotelyal adezyon moleküllerini azaltarak, endotelyal NOS aktivitesini arttırarak ve anti inflamatuvar etkisi vasıtasıyla ortaya koymaktadır (105, 106). D vitamininin kardiyovasküler hastalığa karşı koruduğu mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. D vitamini eksikliği vasküler sertliği ve kalsifikasyonu arttırabilmektedir. Çocuk populasyonun değerlendirildiği çalışma sayısı ise kısıtlıdır. Vitamin D eksikliği, çocuklukta ortaya çıkan, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklar için çeşitli risk faktörleri ile ilişkili olabilir (156). Raggi ve arkadaşları D vitamini kullanımı ile PWV ile ölçülen arteriyel sertliğin %50 oranında azaldığını öne sürmüşlerdir (157). Bir başka çalışmada Tarçin ve arkadaşları asemptomatik D vitamini eksikliği olan 23 hastaya D vitamini tedavisi verilmesi ile akım aracılı dilatasyonda artış göstermişlerdi. Ayrıca D vitamini düzeyi ile akım aracılı dilatasyonun korele olduğu saptanmıştı (112). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Serum 25 (OH) D konsantrasyonu ve arter sertliği arasında bir ilişki olduğunu gözlemlenmiştir (158). Park ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği ile ateroskleroz veya arteriyel sertlik arasında ilişki bulamamışlardır (159).

Çalışmamız ülkemizde pediatrik populasyonda D vitamini eksikliği ile arteriyel sertlik ilişkisini ortaya koymak açısından ilk çalışmadır. Çalışmamızda her ne kadar D

vitamini eksik olan grubun arteriyel sertliği daha fazla olsa da, D vitamini düzeyi ile arteriyel sertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durum Vitamin D eksikliğinin yol açabileceği obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi patolojilerin bir süreç gerektirdiği ve D vitamini eksikliğinin erişkin yaşta vasküler sertliği ve kalsifikasyonu arttırma durumunun daha olası olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak biz de çalışmamızda D vitamini eksikliğinin EKG'de Pmax, Pdis, QTmax, QTdis, QTcmax ve QTcdis sürelerinde anlamlı düzeyde uzama yaptığını tespit ettik. EKG'deki bu değişikliklerin subklinik etkilenme olduğunu varsaymaktayız. Ayrıca çalışmamızda D vitamini ile Pdis ve QTdis değerleri arasında negatif korelasyon izlendi. PTH ile Pdis değeri arasında ise pozitif korelasyon izlendi. Çalışmamızdaki bu bulgular, D vitamini eksikliğinin endotelial disfonksiyona yol açması ve enflamasyona benzer şekilde myokardiyumda fibroblast aktivasyonu, atriyal ve ventriküler dokuda fibrozis ile kollajen birikimi, izotropik miyoelektrik aktivitede azalma ve immün hücrelerin infiltrasyonu gibi etkilerle kalpte otonomik disregülasyona sebep olabileceğini ve bunun sonucunda atrial ve ventriküler aritmilere neden olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak dünyanın birçok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmekte olan D vitamini eksikliğinin, malign atrial ve ventriküler aritmilerin öngörülmesindeki önemi bilinen, non-invaziv EKG ile kolaylıkla bakılabilen Pmax, Pdis, QTmax, QTdis ve QTcmax, QTcdis oranlarında uzama yapabileceği sonucuna varılmıştır. Bu etkilenmenin subklinik olduğu ve kliniğe ilerleyen süreçte yansıyabileceği düşünölmektedir. Bununla birlikte, D vitamini eksikliğinin çocuklarda aritmi insidansını arttırıp arttırmadığının daha iyi anlaşılabilmesi için ileriye dönük prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Her ne kadar çalışmamızda D vitamini düzeyi ile arteriyel sertlik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamasa da bu ilişkinin yaşlanmayla birlikte daha somut bir şekilde ortaya çıktığı ve bir süreç olduğu düşünölmektedir. Çalışmamızın sonuçları, literatürdeki D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler etkilerine ait veriler ile uyumlu bulundu. D vitamini eksikliği prevelansı, kapalı ortamda zaman geçirme vb. yaşam tarzı değişikliklerimiz nedeniyle günümüzde tahmin edilenin üzerindedir.

Sonuçları itibarıyla D vitamini eksikliği tahmin edilenden daha çok organ ve sistemi etkileyerek birçok olumsuz durumu ortaya çıkarabilmektedir. Bu yüzden D vitamini eksikliğinin tanı ve tedavisi açısından tüm hekimler uyanık olmalıdır. Bununla birlikte, küçük örneklem büyüklüğü ve mevsimsel varyasyonlar gibi bazı kısıtlılıklar nedeniyle, bu ilişkilerin doğrulanması için daha büyük serilere ve bu serilerin ileri yaşlara kadar takip edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## SONUÇLAR

- Vakaların %85.1' inde D vitamini eksik veya yetersizdi.
- Kızlarda D vitamini ortalaması, erkeklerden anlamlı oranda düşüktü ( $p= 0.001$ ).
- D vitamini ile PTH arasında negatif yönde ve anlamlı korelasyon vardı ( $r = -0.464, p < 0.01$ ).
- D vitamini ile P dis arasında negatif yönde ve anlamlı korelasyon vardı ( $r = -0.519, p < 0.01$ ).
- D vitamini ile QT dis arasında negatif yönde ve anlamlı korelasyon vardı ( $r = -0.248, p = 0.012$ ).
- PTH ile QT dis arasında pozitif yönde ve anlamlı korelasyon vardı ( $r = 0.356$  ve  $p < 0.01$ ).
- D vitamini eksik grubun P max ve P dis değerleri D vitamini yetersiz gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.005$ ).
- D vitamini eksik grubun QT max ve QT dis değerleri D vitamini yetersiz gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.005$ ).
- D vitamini eksik grubun QTc max değeri D vitamini yetersiz gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.005$ ).
- D vitamini eksik grubun QTc dis değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.005$ ).
- Gruplar arasında Tpe, Tpe / QT ve Tpe / QTc değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).
- Gruplar arasında arteriyel sertlik açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Arslan D. Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi: Prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışma. Yandal uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, 2007.
2. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66(10 Suppl 2): 182-194.
3. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;103(3-5):204-205.
4. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I-II. Katkı Pediatri Dergisi* 2007;28: 225-234.
5. Cheng JB, Levine MA, Bell NH. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 7711-7755.
6. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier. 2003; 1317-1323
7. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid response signaling. *Sci Signal* 2009;2: re4.
8. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11 Ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
9. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008;68(3): 261-269.
10. Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, Zanello LP, Norman AW. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha, 25 (OH) 2-vitamin D3 in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol* 2004;18: 2660-2671.
11. Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F. Parathyroid hormone activation of the 25hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1alpha-hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 13871391.
12. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S. The promoter of the human 25- hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 alpha-hydroxylase gene confers positive and negative responsiveness to PTH, calcitonin, and 1alpha,25(OH)2D<sub>3</sub>. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249: 11-16.
13. Boyle IT, Gray RW, DeLuca HF. Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25dihydroxycholecalciferol and 24,25 dihydroxycholecalciferol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68: 2131-2314.
14. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(5): 38-44.
15. Sniadecki J. Jerdrzej (1768-1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by W Mozolowski. *Nature* 1939;143:121-124.
16. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *Int J Food Sci Nutr* 2009;5:60-70.
17. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):25-29.
18. Solak I, Cihan FG, Mercan S, Kethuda T, Eryılmaz MA. Evaluation of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Central Anatolia, Turkey. *BioMed Research International*. 2018;4076548.
19. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80: 1678-1688.
20. Erçin S. 1-24 ay sağlıklı süt çocuklarında serum 25-OHD düzeyi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, 2008.
21. Taylor SN, Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D needs of preterm infants. *NeoReviews* 2009;10:590-599.
22. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89: 552-572.
23. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl): 1689S-1696S.
24. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2): 73-78. Orazio F, Nespoli L, Ito K, et al. Air pollution, aeroallergens, and

- emergency room visits for acute respiratory diseases and gastroenteric disorders among young children in six Italian cities. *Environ Health Perspect* 2009;117:1780–5
25. Munns ve ark. Global Concensus Recommendations and Prevention and Management of Nutritional Ricket, *J ClinEndocrinolMetab*. 2016;101(2):394-415.
  26. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):681-69.
  27. Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *NeoReviews* 2009; 10: e402-412.
  28. Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D of D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D<sub>2</sub> supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1984;40: 1057-1063.
  29. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. *J Am Coll Nutr* 2008;27: 690-701.
  30. Jones BJ, Twomey PJ. Issues with vitamin D in routine clinical practice. *Rheumatology* 2008;47: 1267-1268.
  31. Bouvard B, Annweiler C, Salle A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, Legrand E. Extraskeletal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversises. *Joint Bone Spine* 2011;78: 10-16.
  32. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D maket he world go “round”? *Breastfeed Med* 2008;3: 239-250.
  33. Yu S, Cantorna MT. The vitamin D receptor is required for ÏNKT cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 5207-5212.
  34. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Vitamin D, Respiratory Infections, and Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2009;9: 81-87.
  35. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcrptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D<sub>3</sub>: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol* 1995;15: 5789- 5799.
  36. Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D<sub>3</sub>: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol* 1998;28: 3017-3030.
  37. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic responce-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120: 86-95. 2007;357: 266- 281.
  38. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y. Cutting edge: 1,25- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173: 2909-2912.
  39. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR. Tool-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311: 1770-1773.
  40. Waters WR, Nonnecke BJ, Rahner TE, Palmer MV. Modulation of Mycobacterium bovisspecific responses of bovine peripheral blood mononuclear cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8: 1204-1212.
  41. Leandro ACCS, Rocha MA, Cardoso CSA, Bonecini-Almeida MG. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon-γ genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Braz J Med Biol Res* 2009;42: 312-322.
  42. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 5: 106R-113R.
  43. Wayse V, Yousafzai A, Morgan K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58: 563-567.
  44. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balcı H, Nuhogđlu A. Assosiation of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63: 473-477.
  45. Kota S, Sabbah A, Chang TH, Harnack R. Role of human beta-defensin- 2 during tumor necrosis factor-alpha/NF-kappa B-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus. *J Biol Chem* 2008;283: 22417-22429.
  46. Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G,Vant Slot R, Wijmenga C, Goemann JJ, Kimpfen JL, van Houwelingwn HC, Kimman TG, Hoebee B. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007;196: 826-834.

47. Roth DE, Jones AB, Prosser C. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *JID* 2008; 197: 6766-80.
48. Bouillon, R, Carmeliet, G, Verlinden, L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726.
49. Li, YC, Kong, J, Wei, M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229.
50. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens.* 1986;2(4): 360-70.
51. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep.* 2008 Jun; 6(2): 77-83
52. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest.* 2005 May; 35(5): 290-304.
53. Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, Campbell F, Beyer FR, Ford GA, Mason J. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19; (2):CD004639.
54. Wong M. S., Delansorne R, Man R. Y. & Vanhoutte P. M. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 295(1): H289-H296.
55. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006 Apr; 83(4): 754-9.
56. Verma S. C-reactive protein incites atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 2004; 20.
57. Cozzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney. *Eur J Heart Fail.* 2010 Oct;12(10):1031-41.
58. Connell J. M, MacKenzie S. M, Freel E. M, Fraser R. & Davies E. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr. Rev.* 2008; 29, 133-154.
59. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium regulating hormones in essential hypertension, relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 649-654
60. Lind, L Wengle, B, Wide, L. & Ljunghall, S. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Hypertens.* 1989; 2, 20-25.
61. Freundlich M. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paracalcitol. *Kidney Int.* 2008; 74, 1394-1402.
62. Rostand, SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150.
63. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011;55: 961-8.
64. Pittas, AG, Chung, M, Trikalinos, T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307.
65. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007 Jul; 20(7): 713-9
66. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008; 168(15):1629-1637
67. 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 Mar; 25(3): 320-5
68. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappe DL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group.
69. Beton O, Tandoğan İ - Türkiye Klinikleri, *J Cardiol-Special Topics* 2011;4(6):1-8
70. Cordan J. (2004) Elektrokardiyografi. *Türkiye Klinik Kardiyoloji*, Sayı:14, 16-9.
71. Acartürk E. (1998) Pratik Elektrokardiyografi. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Adana, 3-24.
72. Ağçal C, Tanrıverdi H. (2003) Kardiyoloji Uygulamaları. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1-11.
73. Wagner GS. Marriott'un Pratik Elektrokardiyografisi, 10. baskıdan çeviri editörü Dursun AN, 2001.2-64.

74. Josephson ME; Kastor JA, Morganroth J: Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977;39: 967–71.
75. Çağlı K, Ergün K, Lafçı G, Gedik HS, Ulaş MM, QT ve P Wave dispersion. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58: 42–6.
76. Kose S, Iyisoy E, Barçın C, Kılıç A, Amasyalı B, Kursaklıoğlu H et al. Seasonal variation of P wave dispersion in healthy subjects. *J Electrocardiol* 2002; 35: 307–11.
77. Dağlı N, Karaca I. Hipertansif Olgularda Nebivolol Tedavisinin P Dispersiyonu Üzerine Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11(3): 154-159.
78. Andres Ricardo Perez-Riera, Luiz Carlos de Abreu, Raimundo Barbosa-Barros, José Grindler, Acácio Fernandes-Cardoso, ve Adrian Baranchuk, Hint Pacing Electrophysiol J . 2016 Temmuz-Ağustos; 16 (4): 126-133.
79. Puerta RC, Aliz EL, Lopez-Calleja MA, Ramirez RR, Pena GP Increased P wave dispersion in elite athletes. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2011; 11 (3): 73-80.
80. Okutucu S, Aytemir K, Oto bir. P dalgası dağılımı: şimdiye kadar bildiklerimize ne oldu? *JRSM Cardiovasc Dis* 2016; 5. 2048004016639443.
81. Perez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, P dalgası dağılımı: güncelleme. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2016; 16: 126 - 133.
82. Bayar N, Çekin AH, Arslan Ş. Çölyak hastalığında sol atriyal fonksiyonların değerlendirilmesi. *Ekokardiyografi*. 2015; 32 (12): 1802-1808.
83. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH et al: Effect of autonomic stimulation and blockade on signal averaged P wave duration. *J Am Col Cardiol* 1995;26: 497–502.
84. Kose S, Kılıç A, Iyisoy A, Kursaklıoğlu H, Lenk MK. P wave duration and p dispersion in healthy children. *Türk J Pediatr* 2003; 45(2): 133-5.
85. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol P* 2000; 27: 753-766.
86. Verzoni A, Romano S, Pozzoni L, et al: Prognostic significance and evolution of late ventricular potentials in the first year after myocardial infarction: A prospective study. *PACE* 1989;12: 41–51.67
87. Day CP, Mc Comb JM, Campbell, RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br. Heart J* 1990;63: 342–4.
88. Luna AB, Vinolas X: Clinical Utilities of QT interval dynamicity. In: Malik M *Cardiac Electrophysiology Review*. Kluwer Academic Publisher 1997, 368–371.
89. Myerburg RJ, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E editor. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.p.756–89.
90. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988;61: 83–87.
91. Uyarel H, Okmen E, Çobanoğlu N, Karabulut A, Cam N. Effects of anxiety on QT dispersion in healthy young men. *Acta Cardiol* 2006; 61(1): 83–7.
92. Bazett H.C. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*; 7:353–70.
93. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. C-reactive protein in young, apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval, and high-density lipoprotein cholesterol. Somberg JS, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002; 89: 291-294.
94. Rahmi Ozdemir, Rana Isguder, Mehmet Kucuk, Cem Karadeniz, Gokhan Ceylan, Nagehan Katipoğlu, Murat Muhtar Yilmazer, Yılmaz Yozgat, Timur Mese, and Hasan Agin, A Valuable Tool in Predicting Poor Outcome due to Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit: Tp-e/QT Ratio. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2016, 62, 377–384.
95. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932 –943.
96. Heerkens EHJ, Izzard AS, Heagerty AM. Integrins, vascular remodeling and hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1 – 4.
97. Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:266 – 274.
98. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009; 73: 411 – 418.



99. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace. *Circulation* 2006; 113: 1708 – 1714.
100. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: Can't live with it, how to live without it. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F871 – F880.
101. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1 – 13.
102. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864 – 2869
103. Lacoller R, Regnault V. Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness. In: Laurent S, Cockcroft J, editors. *Central aortic blood pressure*. Amsterdam: Elsevier; 2008; 27 – 34.
104. Holick, M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357, 266–281.
105. Talmor Y. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008; 294, 1059–1064.
106. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999; 138: 220 – 224.
107. Wakasugi M. Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins*. 1991; 42, 127–136.
108. Roca-Cusachs A, DiPette D, Carson J, Graham G, Holland O. Systemic and regional hemodynamic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 administration. *J Hypertens.* 1992; 10: 939–947.
109. 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): 1755-60.
110. Duprez D, de Buyzere M, de Backer T, Clement D. Relationship between vitamin D<sub>3</sub> and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. *Blood Press.* 1994; 3(6): 389-93.
111. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jun; 28(6): 1179-85.
112. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, Harris RA, Keeton D, Huang Y, Li K, Bassali R, Guo DH, Thomas J, Pierce GL, White J, Holick MF, Zhu H. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D<sub>3</sub> supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct; 95(10): 4584-9.
113. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, Toprak A, Yazici D, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct; 94(10): 4023-30.
114. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner W. Calcification of the aortic arch. Risk factors and the association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA.* 2000; 283: 2810–2815.
115. Elliott R, McGrath L. Calcification of the human thoracic aorta during aging. *Calcif Tiss Int.* 1994; 54: 268–273.
116. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laasko M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 978–985.
117. Uemura H. Association between dietary calcium intake and arterial stiffness according to dietary vitamin D intake in men 2014 Oct 28; 112(8):1333-40.
118. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Does arterial stiffness predict atherosclerotic coronary events? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 665 – 671.
119. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaut E, Safar ME. Impaired tissue perfusion: A pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation* 2008; 118: 968 – 976.
120. Safar ME. Arterial stiffness: A simplified overview in vascular medicine. In: Safar ME, Frohlich ED, editors. *Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk*. Berlin: Karger; 2007; 1 – 18.
121. Hirofumi Tomiyama, MD; Akira Yamashina, MD. Non-Invasive Vascular Function Tests: Their Pathophysiological Background and Clinical Application. *Circ J* 2010; 74: 24 – 33.
122. Beaussier H, Masson I, Collin C, Bozec E, Laloux B, Calvet D. Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension. *Hypertension* 2008; 52: 729 – 736.

123. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: Implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1652 – 1660.
124. Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J* 2009; 73: 549–553.
125. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population, *Circulation* 2006; 113: 664 – 670.
126. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J*. 1992;13:1040–1045.
127. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: Comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1990;11:990–996.
128. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *Pt AJ. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014;144:138–145.
129. McNally JD Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis *Crit Care*. 2017 Nov 23;21(1):287.
130. Kumar, J, Muntner, P, Kaskel, FJ, ve diğ. (2009) ABD'li çocuklarda 25-hidroksivitamin D eksikliği sıklığı ve dernekleri: NHANES 2001–2004. *Pediatric* 124, e362 - e370.
131. Aypak C, Turedi O, Yuce A (2014) The association of vitamin D status with cardiometabolic risk factors, obesity and puberty in children. *Eur J Pediatr* 173, 367–373.
132. Li L, Yin X, Yao C, Zhu X, Wu X. Vitamin D, parathyroid hormone and their associations with hypertension in a Chinese population. *PLoS One*. 2012;7:e43344.
133. Jack L. He and Robert K. Scragg. Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Blood Pressure in the National Health and Nutrition Examination Surveys. *American Journal of Hypertension*. April 28, 2011. 911–917.
134. John P. Forman; Heike A. Bischoff-Ferrari; Walter C. Willett; Meir J. Stampfer; Gary C. Curhan. Vitamin D Intake and Risk of Incident Hypertension Results From Three Large Prospective Cohort Studies. *Hypertension*. 2005; 46:676-682.
135. Almirall J, Vaqueiro M, Bare ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb; 25(2): 5039.
136. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, et al. 2006. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 186:20–28.
137. Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1996. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J. Clin. Investig.* 97:1577–88.
138. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, et al. 2007. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 77:47–57.
139. Chen HW, Hsu C, Lu TS, Wang SJ, Yang RC. Isı şoku ön tedavisi, sepsis esnasında kardiyak mitokondriyal disfonksiyonu önler. *Şok*. 2003; 20: 274-9.
140. Auer R, Bauer DC, Marques Vidal P, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA*. 2012;307:1497–1505.
141. Tuliani TA<sup>1</sup>, Shenoy M, Deshmukh A, Rathod A, Pant S, Badheka AO, Levine D, Afonso L. Major electrocardiographic abnormalities and 25-hydroxy vitamin D deficiency: insights from National Health and Nutrition Examination Survey-III. 2014 Nov; 37(11):660-6.
142. Ahmad MI, Chevli PA, Li Y, Soliman EZ. Vitamin D Deficiency and Electrocardiographic Subclinical Myocardial Injury: Results from National Health and Nutrition Examination Survey-III. 2018, 21.
143. M. Ertek, H. Yazgı, A. Kadanalı, et al. Complications of Brusella Infection among Adults: An 18-Year Retrospective Evaluation *Turk J Med Sci* 2006; 36 (6): 377-381
144. Yilmaz R, Demirbag R P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *Journal of Electrocardiology* 2005; 38: 279–284.
145. Zhang Z, Yong Y, Na CY Meta-analysis of Vitamin D Deficiency and Risk of Atrial Fibrillation *Clin Cardiol*. 2016 Sep;39(9):537-43.

146. Doğan Y, Soylu A, Eren GA, Poturoglu S, Dolapcioglu C, Sönmez K, Duman H, Sevindir I. Evaluation of QT and P Wave Dispersion and Mean Platelet Volume among Inflammatory Bowel Disease Patients. *Int J Med Sci.* 2011; 8 (7): 540-546
147. Perkiomaki J, Koistinen M, Yli-Mayry S et al. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous infarction *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:174-9.
148. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. C-reactive protein in young, apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval, and high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2003;52(9):1113-1116.
149. Carvalho LS, Sposito AC. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that? *Atherosclerosis.* 2015 Aug;241(2):729-40.
150. Wasserstrum Y, Lotan D, Itelman E, Barbarova I, Kogan M, Klempfner R, Dagan A, Segal G. Corrected QT interval anomalies are associated with worse prognosis among patients suffering from sepsis. *Intern Med J.* 2016 Oct; 46 (10): 1204-1211.
151. Akintunde AA, Oyedeji AT, Familoni OB, Ayodele OE, Opadijo OG. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012 Oct;3(4):290-5.
152. Masayuki F, Tadayoshi H, Marina K, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2014; 35: 1268 – 72.
153. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired brady-arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 320 – 8.
154. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2009; 42: 555 – 60.
155. Demir C, Demir M. Evaluation of Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio in Patients with Chronic Hepatitis B *Prag Med Rep* 2013; 114 (4): 239-45.
156. Patange AR, Valentini RP, Du W, Pettersen MD. Vitamin D deficiency and arterial wall stiffness in children with chronic kidney disease *Pediatr Cardiol.* 2012 Jan;33(1):122-8.
157. Paolo Raggi; Antonio Bellasi; Emiliana Ferramosca; Geoffrey A. Block; Paul Muntner. Pulse Wave Velocity Is Inversely Related to Vertebral Bone Density in Hemodialysis Patients. *Hypertension.* 2007; 49: 1278.
158. Lee JH, Suh HS. Association of Serum 25-hydroxy-vitamin D Concentration and Arterial Stiffness among Korean Adults in Single Center *J Bone Metab.* 2017 Feb;24(1):51-58.
159. Park EK, Park JH, Kweon SM, Kim GT, Lee SG; Vitamin D deficiency is associated with digital ulcer but not with atherosclerosis or arterial stiffness in patients with systemic sclerosis: a pilot study *Clin Rheumatol.* 2017 Jun;36(6):1325-1333.