

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA VİTAMİN D
DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ONUR ÇİFTÇİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MUSTAFA KILIÇ

DENİZLİ - 2013

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA VİTAMİN D
DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ONUR ÇİFTÇİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MUSTAFA KILIÇ

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 17.05.2012 tarih ve 2012TF025 nolu kararı ile desteklenmiştir.

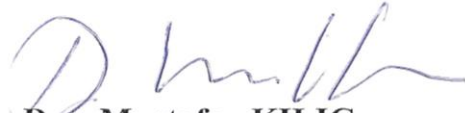
DENİZLİ - 2013

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ danışmanlığında Dr. ONUR ÇİFTÇİ tarafından yapılan “ Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Vitamin D Düzeyleri ” başlıklı tez çalışması gün 24 / 12 / 2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı’ nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. H. Asuman KAFTAN



ÜYE : Prof. Dr. Mustafa KILIÇ



10124
03G1

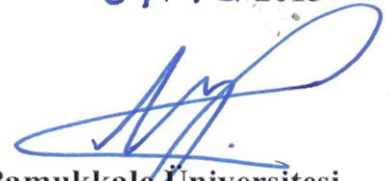
ÜYE : Prof. Dr. Harun EVRENGÜL



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

12/12/2013
01/10
F1304226-1

12/12/2013



Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Hasan HERKEN

4.

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca yeterli mesleki bilgi ve deneyim kazanmamda emeği geçen ve beni her konuda destekleyen başta başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Asuman KAFTAN olmak üzere, tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa KILIÇ'a ve hocalarım Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU' na, Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ' ne, Prof. Dr. Harun EVRENGÜL' e, Yrd. Doç. Dr. Yalın Tolga YAYLALI' ya, Yrd. Doç. Dr. Yusuf İzzettin ALİHANOĞLU' na, Yrd. Doç. Dr. Bekir Serhat YILDIZ' a ve ayrıca tezi hazırlamamda büyük yardımlarını gördüğüm Yrd. Doç. Dr. İsmail Doğu KILIÇ' a, tezin istatistik aşamasında değerli katkıları bulunan Uzm. Dr. Celile HATİPOĞLU' na, Doç. Dr. Ahmet ERGİN' e, kan numunelerinin toplanılmasında yardımları bulunan Dr. Meryem YILDIZ' a, asistan arkadaşlarım Dr Musa ŞANLIALP' e, Dr. İpek SEMERCİ' ye, Dr. Sara ÇETİN' e, Dr Vildan ÖZÇAKIR' a, Dr Ahmet SARIÇOPUR' a, Dr Emre Emrah DEMİRCİ' ye, çalışmaya katılan tüm katılımcılara, eğitimim süresince başarılarımı borçlu olduğum ve en büyük desteği aldığım sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur ÇİFTÇİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜRLER	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER ve KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
AKUT KORONER SENDROM	2
Tanım , Patogenez.....	2
Akut Koroner Sendromlarda Tanı	3
Anamnez	3
Fizik Muayene.....	4
Elektrokardiyografi	5
Kardiyak Enzimler.....	6
Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması	8
ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS	9
ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS' lerde Risk Derecesi	10
ST Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü	12
VİTAMİN D	14
D vitamininin Tanımı ve Yapısı	14
D vitamininin Sentez ve Metabolizması	15
D vitamininin Etki Mekanizması	18
D vitamininin Biyolojik Etkileri	18
D vitamini ve Diyabetes Mellitus	18
D vitamini ve PTH İlişkisi	19
D vitamininin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	19

D vitamininin ve Ateroskleroz	20
D vitamininin ve Kalp Yetmezliği	20
D vitamini ve Hipertansiyon	21
D vitamini ve Lipit Metabolizması	21
D vitamini Eksikliği	22
D vitamini Eksikliğinin Nedenleri	23
GEREÇ ve YÖNTEM	24
Biyokimyasal Ölçümler	25
Çalışmaya Almama Kriterleri	25
İstatistik	26
BULGULAR	27
TARTIşMA	34
SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AMI	: Akut Miyokart İnfarktüsü
ark	: arkadaşları
CK - MB	: Kreatin Kinaz - Miyokardiyal Bant
cTnC	: Troponin C
cTnI	: Troponin I
cTnT	: Troponin T
DBP	: D vitamini Bağlayıcı Proteyin
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Kronik Kalp Yetmezliği
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVEF	: Sol Ventrikuler Ejeksiyon Fraksiyonu
İL	: İnterlökin
mcg / L	: mikrogram / Litre
Mİ	: Miyokart İnfarktüsü
ng/ml	: nanogram/mililitre
nmol/L	: nanomol/litre
NKA	: Normal Koroner Arter
NSTEMI	: ST Yükselmeziz Akut Myokart İnfarktüsü
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
PHT	: Paratiroid hormon
PÜTF	: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
RXR	: Retinoik Asit X Reseptörü
SS	: Standart Sapma

STEMI	: ST Yükselmeli Akut Miyokart İnfarktüsü
VDR	: D vitamini Reseptörü
VDRE	: D vitamini Cevap Elementleri
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
USAP	: Kararsız Angina Pektoris
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
7-DHC	: 7-dehidrokolesterol
25(OH)D	: 25-hidroksi vitamin D
1,25(OH)₂D	: 1,25-dihidroksi vitamin D
24,25(OH)₂D	: 24,25-dihidroksi vitamin D

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1** : Plak yırtılması ile birlikte plateletlerin aktivasyonu
- Şekil 2** : Akut Koroner Sendrom klinik sınıflanması
- Şekil 3** : D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması
- Şekil 4** : Ergokalsiferol ve kolekalsiferolün yapıları
- Şekil 5** : D vitamini sentezi
- Şekil 6** : 25(OH)D eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri
- Şekil 7** : AKS tanılı hastalar ile NKA'lı katılımcılarda serum D vitamin düzeyleri
- Şekil 8** : Aylara göre AKS tanılı hastalar ile NKA'lı katılımcılarda ortalama serum 25(OH)D düzeyi
- Şekil 9** : *Roc* eğrisi

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1 :** Fizik muayene ile saptanabilecek bulgular ve muhtemel tanılar
- Tablo 2 :** Akut miyokart infarktüsünün EKG bulguları
- Tablo 3 :** Yanlış pozitif troponin düzeylerine neden olabilecek klinik durumlar
- Tablo 4 :** AKS' li hastaların değerlendirilmesi için moleküler belirteçler
- Tablo 5 :** ACC/AHA Klavuzuna göre ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendromlarda risk sınıflaması
- Tablo 6 :** Miyokart infarktüsünün değişik tiplerinin klinik sınıflaması
- Tablo 7 :** Serum 25(OH)D konsantrasyonları
- Tablo 8 :** D Vitamini eksikliğinin nedenleri
- Tablo 9 :** Mevsimlere göre alınan hasta ve sağlıklı katılımcılar
- Tablo 10 :** İki grubun demografik özellikleri
- Tablo 11 :** İki grup arasındaki biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 12 :** Serum 25(OH)D seviyelerinin mevsimlere göre düzeyleri
- Tablo 13 :** AKS' li ve NKA' lı gruplarda serum 25(OH)D seviyelerinin durumu
- Tablo 14 :** 25(OH)D düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişki
- Tablo 15 :** AKS' li hastalarda serum 25(OH)D düzeyleri
- Tablo 16 :** Çok değişkenli regresyon analizinde AKS' yi etkileyen değişkenler

ÖZET

Akut koroner sendromlu hastalarda D vitamini düzeyleri

Akut koroner sendromlar (AKS), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Yapılan güncel çalışmalarda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler olay riskinde artışa yol açtığına gösterilmesine rağmen, ilişkili mekanizmalar henüz net bir biçimde aydınlatılamamıştır. D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki koruyucu etkilerini açıklamak üzere bir takım mekanizmalar ileri sürülmektedir. Vasküler düz kas hücre çoğalmasının azaltılması, vasküler kalsifikasyonun baskılanması, inflamasyon öncülü sitokinlerin ve renin biyosentezinin baskılanması gibi bir takım mekanizmalar bunların arasında sayılabilir. Ayrıca yine güncel çalışmalarda, D vitaminin: Endotel hasarı, yüksek kan basıncı, insülin direnci, diyabet gelişimi ve vasküler inflamasyon gibi AKS gelişimi için önemli risk faktörleri kabul edilen durumları azaltarak, dolaylı yoldan AKS için olumlu etkileri olduğu iddia edilmektedir. Bizde bu çalışmada, AKS ile plazma 25(OH)D ve PTH seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. Bu çalışma, 1 Şubat 2012' den 31 Ocak 2013' e kadar, PÜTF kardiyoloji bölümüne yatırılmış olan toplam 50 AKS tanılı hastalar ile toplam 50 tane koroner anjiyografisi normal olan bireyler üzerinde yapıldı. Çalışmaya alınan olguların ortalama yaş aralığı 41 ile 74 arasındaydı. Çalışmamızda AKS tanılı hastalara kıyasla kontrol grubunda serum 25(OH)D düzeylerini anlamlı derecede düşük saptadık (Ortalama = $14,77 \pm 7,88$ ' e karşı $23,48 \pm 10,82$ ng / mL, $p < 0,001$). Kan kolesterol yüksekliği, sigara kullanımı, diyabet, kan basıncı yüksekliği, aile öyküsü için gerekli düzenlemeleri yaptıktan sonra serum 25(OH)D yetersizliğinin, AKS gelişme riskini anlamlı derecede artırdığı sonucuna vardık (OR=17,96 GA: 5,16 – 62,43, $p < 0,001$). Çalışmamızda D vitamini seviyelerinin AKS geçiren grupta mevsimsel değişkenlerden bağımsız olacak şekilde anlamlı derecede düşük saptadık. PTH seviyeleri AKS' li grupta yüksek bulunmasına rağmen bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Bu sonuçlara göre serum 25(OH)D düzeyleri ile AKS gelişme olasılığı arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki saptadık.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, 25(OH)D, PTH

ABSTRACT

Vitamin D levels in patients with acute coronary syndrome

Dr. Onur ÇİFTÇİ

Acute coronary syndrome (ACS) is a common cause of morbidity and mortality, especially in developed and developing countries. Recent studies showed that vitamin D deficiency associates with increased risk for cardiovascular events, but the mechanism driving this association is unknown. Several mechanisms might be responsible for a protective role of vitamin D in CVD. These mechanisms include the inhibition of vascular smooth muscle proliferation, the suppression of vascular calcification, the down regulation of pro-inflammatory cytokines and biosynthesis of renin. Additionally, vitamin D deficiency causes an increases insulin resistance and is associated with diabetes, hypertension, inflammation and increased cardiovascular risk. The aim of this study was, to investigate the association between acute coronary syndrome and the plasma 25(OH)D and PTH levels. In this study, we enrolled 50 patients with the diagnosis of ACS and 50 control individuals who were hospitalized in the cardiology department of the PUTF. Patients enrolled from February 1 2012 to January 31, 2013 . The age of participants were between 41 - 74 years. We found the mean plasma 25(OH)D levels were significantly different between patients with ACS and controls (median: $14,77 \pm 7,88$ vs. $23,48 \pm 10,82$ ng / mL, respectively, $P = 0,001$). After adjustment for hyperlipidemia, smoking status, hypertension, diabetes, participants with 25(OH)D deficiency had an increased risk of prevalence of ACS (odds ratio 17,96). In this study we found, vitamin D levels were significantly lower in patients with ACS compared with patients with normal coronary arteries independent of seasonal fluctuation. Despite PTH levels were higher in ACS group; this result did not reach statistical significance. These results indicate a strong and independent relationship of 25(OH)D deficiency with the prevalence of ACS .

Key words : Acute coronary syndrome, 25(OH)D, PTH

1. GİRİŞ

AKS' ler, halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erişkin yaştaki bireylerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. ABD' de 2009 yılına ait ölüm verileri incelendiğinde 386,324 kişinin koroner arter hastalığından (KAH) dolayı hayatını kaybettiği saptanmıştır. Her yıl tahmini 635,000 Amerikalı ilk kez akut miyokart infarktüsü (AMI) yada KAH tanısıyla hastanelere yatarken , yaklaşık 280,000 kişi tekrarlayan ataklarla hastanelere yatmaktadır. Ek olarak her yıl 150,000 Amerikalı ilk kez sessiz miyokart infarktüsü (Mİ) geçirmektedir. Yaklaşık her 34 saniyede bir Amerikalı akut koroner olay geçirmekte ve her dakika bir Amerikalı yaşamını bu nedenle kaybetmektedir (1).

Ülkemizde Tekharf çalışmasının 2009 yılı verilerini incelediğimizde, tüm Türkiye genelinde yaklaşık 3,1 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu, her yıl bu sayıya 200,000 kişinin eklendiği ve 90,000' i ölümcül olmak üzere her yıl toplam 390,000 kişide yeni koroner olaylar meydana geldiği bildirilmektedir (2).

AKS' lerin bu denli ölümlere, işgücü kayıplarına neden olması, hastalığın nedenine yönelik çok sayıda araştırma yapılmasına neden olmuştur. Bu araştırmalardan biri de D vitaminin AKS' ler üzerindeki etkileridir.

D vitaminin kas ve iskelet sistemi üzerindeki bilinen klasik etkilerinin yanında son epidemiyolojik çalışmalar, D vitaminin kalp ve damar sistemi üzerinde de birtakım olumlu etkilerini göstermiştir. Güncel çalışmalarda: Kan basıncının düşürülmesi, ateroskleroz gelişiminin baskılanması, vasküler kalsifikasyon miktarının azaltılması, endotel fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesi, kalpte hücre dışı matriks döngüsünün sağlanması gibi olumlu etkiler belirtilmiştir (3).

Yapılan araştırmalar, D vitamini eksikliğinin tüm dünyada oldukça yaygın bir biçimde görüldüğünü ortaya koymuştur. D vitamini eksikliğinin bu denli fazla görülebilmesine karşın belirti ve bulguların asemptomatik veya özgün olmamasından dolayı tanı ve tedavi gecikebilmektedir (4).

Yaptığımız bu çalışmada AKS tanılı hastalar ile koroner anjiyografisi normal saptanan bireylerin serum 25(OH)D düzeylerini karşılaştırdık. Her iki grup arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlılığını tartıştık. Böylece D vitamini ile AKS arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık .

2. GENEL BİLGİLER

AKUT KORONER SENDROM

TANIMI

AKS, kalbi besleyen koroner arterdeki yırtılmış bir aterom plağı üzerinde meydana gelen trombüs oluşumuyla, atardamarın tam yada tama yakın tıkanıklığı sonucu gelişen ciddi derecede miyokart iskemisi veya nekrozudur.

Plak yırtılması sonrası meydana gelebilecek klinik tablo: Plak yırtığının büyüklüğü, derinliği, üzerine oturan trombüsün büyüklüğü, distal miyokardın oksijen ihtiyacı ve distal miyokarda olan kollateral kan akımı tarafından belirlenir (5).

PATOGENEZ

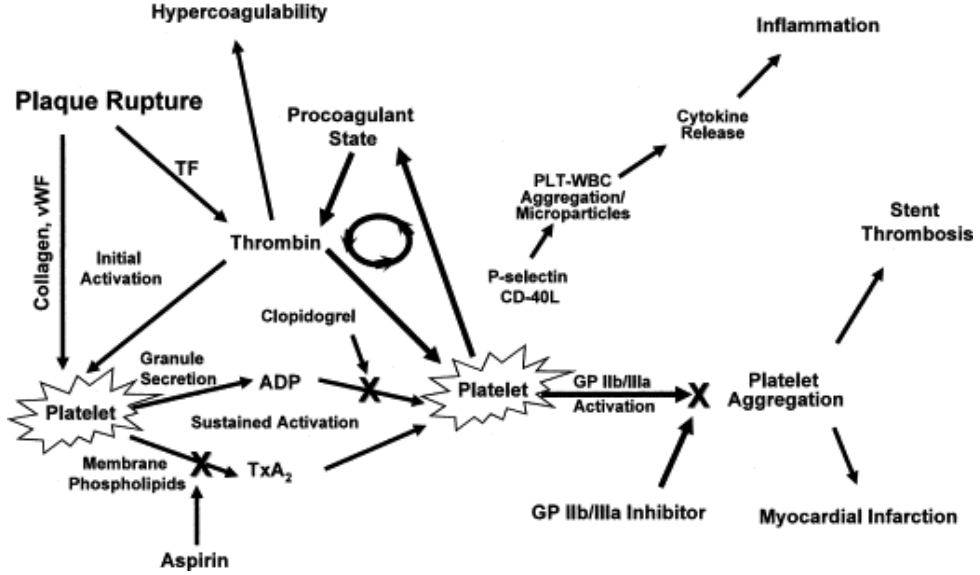
AKS' ler farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmesine karşın her üç klinik durum da benzer patofizyolojik mekanizmalar bulunur. Kalbi besleyen koroner arterde bulunan hassas bir aterom plağının yırtılmasıyla birlikte trombositlerin yırtılan plak bölgesi üzerine yapışması, aktive olması ve kümeleşmesi meydana gelir. Sonuçta inflamatuvar sitokinlerin salınımı, vazokonstriksiyon ve trombüs oluşumu ile karakterize tablo meydana gelir (5,6).

Hassas plak, ince bir fibröz kapsüle, geniş bir lipid çekirdeğe ve bol miktarda inflamatuvar hücreye sahip olan plaktır.

Aterom plağının yırtılmasıyla açığa çıkan kollajen, *von Willebrand* (vWF) faktör gibi intima tabakası altında bulunan yapılar oldukça trombojen maddelerdir. Trombositler, yüzeylerinde bulunan glikoprotein reseptörlerinin yardımıyla yırtılan plaktan açığa çıkan kollajene ve vWF' e bağlanır. Böylece trombositlerin hasarlı plağa yapışmaları tamamlanır. Hasarlı plak bölgesine yapışan trombositlerin hücre zarında bulunan fosfolipitler, fosfolipaz enzimleri yardımıyla tromboksan A₂ (TxA₂)' yi meydana getirir. Yine trombosit granüllerinden salınan adenozin difosfat (ADP), diğer trombositleri de aktive eder. Böylece trombositlerin aktive olmaları tamamlanmış olur (6,7).

Yine yırtılan aterom plağından kan dolaşımına salınan doku faktörü, plazmadaki pıhtılaşma sistemini aktive eder. Böylece son aşamada trombin ve onunda yardımıyla fibrin meydana gelir. Fibrin de trombosit yüzeylerinde

bulunan glikoprotein IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) reseptörlerine bağlanır. Faktör 13' ün yardımıyla daha kararlı bir durum kazanır. Böylece ikincil tıkaç oluşumu tamamlanır (Şekil 1).



Şekil 1: Plak yırtılmasıyla birlikte plateletlerin aktivasyonu (7)

AKUT KORONER SENDROMLARDA TANI

AKS'lerin diğer kardiyak olmayan göğüs ağrılarından ayırıcı tanısının yapılması oldukça önemlidir. Başlangıçta hastanın değerlendirilmesini: Detaylı bir tıbbi hikaye, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve serum kardiyak enzimlerinin ölçülmesi içerir (8).

Anamnez

Hastalar, en sık anjinal göğüs ağrısından şikayet ederler. Ağrı genellikle sternum kemiğinin arkasında yerleşim gösterir. Ağrının karakteri genellikle ezici, yanıcı, basınç hissi yada rahatsızlık şeklindedir. Ağrı alt çeneye, sol omuz ve sol kolun ulnar bölgesine yayılabilir. Epigastrik bölgede lokalize olan ağrılar daha nadir görülmesine rağmen, akut altıyüz MI ile ilişkili olabilir. Ağrının süresi yirmi dakika veya daha uzundur. Ağrıya sıklıkla bulantı, kusma, nefes darlığı, terleme ve baş dönmesi eşlik eder (8-10).

AKS' lar ani başlayan nefes darlığı, akut akciğer ödemi tablosu veya beklenmedik senkop atağı ile de başvurabilmektedir.

Ağrı her zaman tipik karakterde olmayıp, özellikle yaşlı, kadın ve diyabetik bireylerde tipik olmayan karakterde de olabilir.

The American College of Cadiology ve American Heart Association (ACC / AHA) klavuzları şu göğüs ağrısı özelliklerinin miyokardiyal iskemi için atipik karakterde olduğunu belirtmektedir (11):

1) Plöretik ağrı (keskin , bıçak saptanır gibi, öksürük ve solunum hareketleri ile ortaya çıkan),

2) Birincil veya tek yerleşim bölgesinin orta yada alt karın bölgesinde olduğu,

3) Özellikle sol göğüs altına yerleşimli tek parmak ucu kadar bir alana sınırlı,

4) Göğüs duvarı ya da kolların hareketi veya üzerine dokunulması ile artan,

5) Birkaç saniye yada daha az süren çok kısa ağrı atakları,

6) Alt ekstremitelere yayılan ağrılardır.

Özellikle aort diseksiyonu, pulmoner emboli, tansiyon pnömotoraks, perfore ülser ve özefagus rüptürü gibi yaşamı tehdit eden nedenlerin ayırıcı tanıları iyi yapılması gerekir.

Fizik Muayene

Fizik muayene AKS tanısını koymaktan çok, göğüs ağrısının diğer olası nedenlerini belirleyebilmek ve hastanın risk durumunu saptayabilmede önem taşımaktadır.

AKS tanılı hastaların fizik muayenesi tamamen normal olabileceği gibi, gelişen komplikasyonlara bağlı olarak zengin fizik muayene bulguları da görülebilmektedir (Tablo 1). Bunlar: Taşikardi, bradikardi , üçüncü kalp sesi (S3), akciğerde krepitan raller, papiller kas fonksiyon bozukluğu veya yırtılmasına bağlı gelişen mitral yetmezliği üfürümü (akut mitral yetmezliği), perikart yapraklarının sürtünme sesi, boyundaki venlerde dolgunluk, kan basıncı düşüklüğü gibi bulgular saptanabilir (12,13).

Tablo 1: Fizik muayene ile saptanabilecek bulgular ve muhtemel klinik tanılar (10,11)

<p>Genel Görünüm : Huzursuz, ajite, korkulu yüz ifadesi, yumruk sıkma (Levine)</p> <p>Deri : Soğuk, nemli, soluk, gri renkte</p> <p>Hafif Ateş : Miyokard nekrozuna bağlı nonspesifik bulgu</p> <p>Hipertansiyon, Taşikardi : Artmış sempatik tonusa bağlı olarak genellikle anterior MI' da</p> <p>Hipotansiyon, Bradikardi : Artmış parasempatik tonus bağlı olarak genellikle inferior yada posterior MI' da</p> <p>Düşük Volümlü Nabız : Düşük kardiyak debi</p> <p>S4 Galo : Sol ventrikül kompliyansında azalma</p> <p>S2' de Paradoksal Çiftleşme : Sol dal bloğu, Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu</p> <p>Juguler Venöz Dolgunluk: Hipotansiyon, Kussmaul işareti, Sağ ventrikül S3, S4 galo, Temiz akciğer alanları ile birlikte (Sağ ventrikül MI)</p> <p>S3 Galo, Akciğer Ralleri, Pulsus Alternans: Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu</p> <p>Perikardiyal Frotman: Perikardit</p>

EKG

AKS şüphelenilen her hastada en kısa süre içinde 12 derivasyonlu EKG çekilerek, iskemik değişiklikler açısından değerlendirilmelidir. EKG normal olabileceği gibi ST segment çökmesi, T dalga negatifliği veya ST segment yükselmesi gözlenebilir. Subendokardiyal iskemide ST segmentinde çökme ve T dalga negatifliği oluşur. Transmural iskemide ise, iskemiye direk gören derivasyonlarda ST segment yükselmesi, karşıdan gören derivasyonlarda ise resiprokal ST segment çökmesi görülür (14).

Tablo 2 : AMI' nün EKG bulguları (14)

(Sol ventrikül hipertrofisi veya sol dal bloğu yokluğunda)

<p><u>ST segment yükselmesi :</u></p> <p>2 ardışık derivasyonda J noktasında yeni ST yükselmesi: V2-V3 için erkeklerde cut-off değeri $\geq 0,2$ mV, kadınlarda $\geq 0,15$ mV ve/veya diğer elektrodalarda $\geq 0,1$ mV</p>
--

Tablo 2 : AMI' nün EKG bulguları (Devam) (14)

ST segment çökmesi veya T dalgası değişikliği:

2 ardışık derivasyonda 0,05 mV'dan büyük, yeni horizontal veya aşağı yönelimli ST çökmesi ve/veya belirgin R dalgasının bulunduğu veya R/S oranının 1'den büyük olduğu 2 ardışık derivasyonda 0,1 mV'dan büyük T dalga negatifliği olması

Kardiyak Enzimler

AKS' den şüphelenilen her hastadan hızlıca kardiyak enzim bakılması gerekir. Miyokart enzimlerinin kanda yüksek bulunması infarktüs tanısı için duyarlıdır. Tanıda kullanılacak enzimler şunlardır: Troponin T (cTnT), troponin I (cTnI), kreatin kinaz miyokardiyal bant (CK - MB) ve miyoglobindir. Miyokart için en özgül olan enzimler kardiyak troponinlerdir. Aspartat amino transferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve izoformları miyokarda özgül olmamaları ve geç dönemde yükselmeleri nedeniyle tanıda artık kullanılmamaktadır (15,16).

Troponinler

Troponinler, iskelet kası ve kardiyak miyositlerde aktin ve miyozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteyinlerdir. Troponinlerin; cTnT, cTnI ve cTn T olmak üzere üç türü bulunmaktadır. cTnI, aktine bağlanarak aktin ile miyozin etkileşimini sonlandırır. cTnT, tropomiyozine bağlanır. cTnC ise kalsiyuma bağlanır (15-16).

cTnC kalp kasına özgül değildir. Oysa kalp kasında bulunan cTnT ve cTnI' nin aminoasit dizilimi, iskelet kasında bulunan cTnI ve cTnT ile aynıdır. Bu sebeple miyokart hücre ölümünü göstermede kalbe özgül olan cTnI ve cTnT kullanılır. Troponinler tanı koymanın yanı sıra yüksek riskli hastaları belirlemede buna göre tedaviyi yönlendirmede de etkilidir (Tablo 5). Troponinleri duyarlılığı ve özgüllükleri CK-MB' den yüksektir. cTnI ve cTnT' nin miyokart hasarını göstermede benzer duyarlılık ve özgüllükleri bulunmaktadır. CK - MB' nin normal , troponinlerin yüksek olduğu durumlarda küçük miktarda miyokardiyal hasar söz konusudur (15,16).

cTnT miyokart hasarını izleyen 3-12. saatte, cTnI miyokart hasarını izleyen 6-12. saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık olarak 24. saatte ulaşır. cTnI yaklaşık 10 gün, cTnT 14 gün kadar kanda yüksek kalır.

Troponinler sadece AKS' lerde değil , miyosit hasarının bulunduğu çeşitli klinik durumlarda da yükselebilmektedir (Tablo 3). Bu klinik durumları bilmek, AKS' nin ayırıcı tanısını yaparken işimizi oldukça kolaylaştırır (17).

Tablo 3 :Yanlış pozitif troponin düzeylerine neden olabilecek klinik durumlar (17)

Miyokarditler, Perikarditler
Kardiyomiyopatiler
Konjestif kalp yetmezliği (kompanse olsa bile)
Pulmoner Emboli , Pulmoner Hipertansiyon
Kalp cerrahisi, travması ve kardiyoversiyon sonrası
Aort Diseksiyonu
Taşiaritmiler, Bradiaritmiler, Kalp Blokları
Akut nörolojik hastalıklar, inme ve subaraknoid kanama
Kronik böbrek yetmezliği
Hipotiroidi
Amiloidoz, sarkoidoz, skleroderma, hemakromatoz gibi hastalıklar

Miyoglobin

Miyoglobin, kas dokusunda bulunan ve oksijeni bağlayan, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Miyoglobin miyokart dokusu için özgül değildir. İskelet kası yaralanmalarında da kandaki seviyesi yükselebilir. Miyokart infarktüsü için yüksek duyarlılık ve düşük özgüllüğe sahiptir. Ancak infarktüsün çok erken döneminde yükselmesi sebebiyle AKS' un erken tanınmasında yarar sağlayabilir. Miyoglobinin serumda normal seviyede bulunması hücre hasarının olmadığını gösterir (15).

Miyoglobin, miyokart hasarını izleyen 1. ile 4. saatlerde kanda belirlemeye başlar, 6. ile 7. saatlerde serumda en yüksek düzeyine ulaşır ve 24. saatten sonra kandaki seviyesi normale döner (15).

Kreatin kinaz miyokardiyal band

Kreatin kinaz (CK) kas metabolizması için temel bir enzim olup, ATP aracılığıyla gerçekleşen kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize

eder. CK üç kısımdan meydana gelmektedir. Bu kısımlar içinde AKS tanısı koyabilmek için sadece “kreatin kinaz miyokardiyal band (CK-MB)” kullanılır.

AKS tanısında “CK - MB kitle” ölçümü , “ CK - MB aktivite” ölçümüne göre daha duyarlıdır. CK-MB iki kısımdan oluşur. CK - MB 1 plazmada daha çok miktarlarda bulunurken, CK - MB 2 esasen miyokartta daha fazla bulunur. CK - MB 2/ CK-MB 1 oranının 1.5’ tan daha yüksek yada serum CK - MB 2 düzeyinin 1 U / L’ nin üzerinde olması halinde ilk 4 saatte %46.4’ lük ve ilk 6 saatte %91.5’ lik duyarlılıkta miyokart hasarını gösterir.

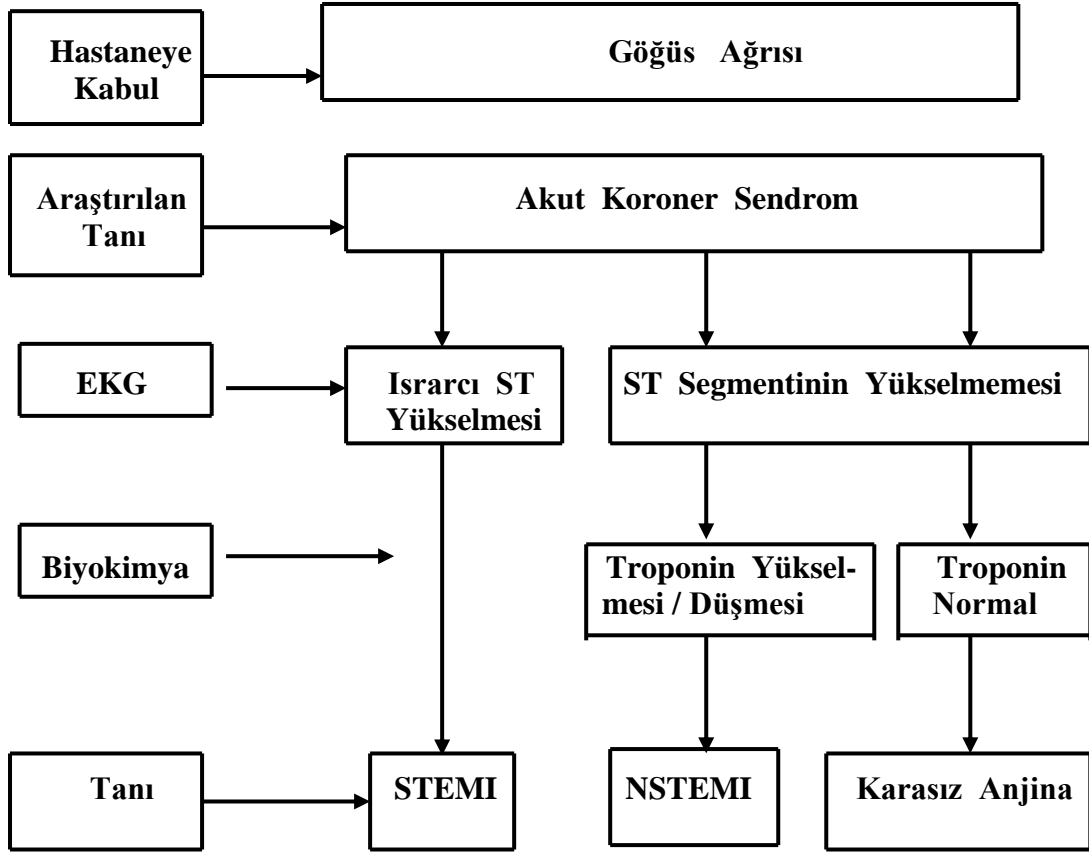
CK-MB, AMI sonrası etkilenen kas dokusundan genel dolaşıma salınır. Miyokart hasarı sonrası yaklaşık 3 ile 12. saatte salınmaya başlar, 24. saatte en yüksek düzeyine ulaşır ve 48 ile 72 saat sonra normale döner (15).

Tablo 4: AKS’ li Hastaların Değerlendirilmesi için Moleküler Belirteçler (15)

Belirteç	Moleküler Ağırlık (D)	İlk Yükseliş İçin Zaman Aralığı	Pik Artış İçin Ortalama Zaman	Normale Dönme Zamanı
CK - MB	86,000	3 - 12 saat	24 saat	48 – 72 saat
Troponin I	23,500	3 – 12 saat	24 saat	5 – 10 gün
Troponin T	33,000	3 – 12 saat	12 saat – 2 gün	5 – 14 gün
Miyogloblin	17,800	1 – 4 saat	6 – 7 saat	24 saat

AKUT KORONER SENDROMLARIN SINIFLANDIRILMASI

AKS’ ler, 12 derivasyonlu EKG bulgularına göre başlıca ikiye ayrılmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2 : Akut Koroner Sendromların klinik sınıflanması (18)

ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS

ST segment yükselmesi olmayan AKS' ler başlıca ikiye ayrılmaktadır. Bunlar: Kararsız anjina pektoris (USAP) ve ST segment yükselmesi olmayan miyokart infarktüsüdür (NSTEMI).

USAP tanısı genellikle hastanın başvuru anındaki klinik durumuna göre koyulabilmektedir. Şöyle ki:

a) İstirahat Anjinası: İstirahat durumunda başlayan anjina atağının yirmi dakika veya daha uzun sürmesi,

b) Kreşendo Anjina: Daha önce bilinen kararlı anginası olan bir bireyde son bir ay içinde ağrının süresinin, sıklığının, ciddiyetinin artması, daha kolay başlaması ve ilaçlara, özellikle de nitrogliserine daha az cevap vermesi,

c) Yeni Başlamış Şiddetli Anjina: Son iki ay içinde ortaya çıkan ve şiddeti Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (CCS) Sınıf III - IV olan şiddetli anjina (17)

NSTEMI' nün patofizyolojisi ve klinik yansımaları USAP' a benzemekle birlikte NSTEMI' de iskemi daha şiddetli, uzun süreli ve yaygın olup geriye dönüşümsüz miyokart hasarının biyokimyasal göstergeleri serumda bulunmaktadır.

NSTEMI 'lerde, yırtılan aterom plağı üzerinde tam tıkanmaya neden olmayan ve kolayca parçalanabilen trombüs mevcuttur. Bu trombüsten ayrılarak damarın uzakta bulunan kısım ve dallarına, değişik çap ve sayıda birçok küçük trombüs parçası atılmaktadır. Böylece ilgili damarın distal kısmındaki lümenin tıkanması ve akımın durmasına bağlı küçük çaplı infarktüsler oluşur. Bu infarktüslerin özelliğı, EKG'de ST segment yükselmeleri yapmamaları ve kardiyak enzimlerde belirgin artışlar göstermemeleridir (17).

ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendromlarda Risk Derecelendirilmesi

Hastada AKS tanısı konulduktan sonra tıbbi hikaye, göğüs ağrısının karakteri, klinik bulgular, ekg ve kardiyak enzimlere göre belirlenen risk sınıflandırılması yapılmasının önemli yararları vardır (18) (Tablo 5) :

- Hastanın ölüm ve diğer koroner olayların gelişmesi açısından ne gibi bir risk altında olduğunu ve prognozu tayin etmeye çalışmak,
- Bu tayin sonucuna göre, tedavi merkezinin seçimi ve hastanın yönlendirilmesini yapmak,
- Hastaya risk durumuna göre erken invaziv, erken konservatif yada acil invaziv tedavi seçeneklerinden birini uygulamak,
- Hastaya en ideal yaklaşımı yaparak optimum maliyet yararlılığı olumlu yönde etkilemek.

Risk sınıflandırılması, hastaların nerede takip edileceklerinin ve tedavi yönteminin belirlenmesi açısından önemlidir. Yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde, orta riskli bir hasta acil serviste veya yataklı bir serviste monitorizasyonun mümkün olduğu bir yerde takip edilmelidir. Düşük riskli hastalar ise ayaktan tedavi edilebilir (18).

Tablo 5: ACC/AHA Klavuzuna göre ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendromlarda risk sınıflaması (18)

	Yüksek Riskli	Orta Riskli	Düşük Riskli
	Aşağıdan en az birinin varlığı	Yüksek risk bulgusu olmadan aşağıdan en az birinin varlığı	Yüksek - orta risk olmadan aşağıdan birinin varlığı
Öykü	Son 48 saatte iskemik semptomların hızlanması	Geçirilmiş MI, serebrovasküler olay, periferik damar hastalığı, aspirin kullanımı	
Ağrı Özelliği	Uzayan, dinlenmeyle geçmeyen ağrı(20 dk üzeri)	Uzamış, geçmiş dinlenme ağrısı nitrat veya dinlenmeye yanıt veriyor	Son 2 haftada başlamış CCS 3-4 anjina
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> - Akciğer ödemi - Yeni/artan mitral yetmezlik - S3, yaş raller - Hipotansiyon, - Bradikardi, taşikardi 	75 yaş üstü bireyler	
EKG	<ul style="list-style-type: none"> - Dinlenme anginası ile 0.5 mm üstü geçici ekg değişikliği - Yeni dal bloğu - Sürekli Ventriküler Taşikardi 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 mm üstü T dalga negatifliği - Patolojik Q dalgası 	Ağrı sırasında normal veya değişmeyen EKG
Kardiyak Enzimler	TnT veya I , 0.1 ng/ml üstünde	TnT veya I hafif artmış 0.1-0.01 ng/ml arasında	Normal

ST Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü (STEMI)

STEMI, genellikle koroner arterde bulunan yırtılmış aterom plağın üzerinde gelişen trombüs ile koroner arterin lümeninin tamamen tıkanıklığa uğraması ve ilgili koroner arterin beslediği miyokart alanında koagülasyon nekrozunun oluşmasıdır. Trombüs gelişimi nadiren de olsa, endotel çeperindeki yüzeysel bir soyulmayla da oluşabilir (5).

İnfarktüsle ilişkili trombüslerin yaklaşık dörtte üçünün, yalnızca hafif ya da orta şiddette tıkanıklığa neden olan aterom plakları üzerinden geliştiği düşünülmektedir (19).

Genellikle plak yırtılması ile bunun klinik sonuçları arasında yaklaşık olarak iki haftalık bir zaman aralığı vardır (19).

STEMI sirkadiyen değişiklik gösterir. Sabahın erken saatlerinde sempatik sinir sisteminin etkinliği artar. Artan sempatik etkinlik, alfa ve beta adrenerjik reseptörler üzerinden kardiyovasküler sisteme çeşitli etkiler meydana getirir: Artmış damar tonüsü, kan basıncındaki artış, kanda pıhtılaşma kabiliyetinde ve trombosit aktivasyon miktarında artış görülmesi sebebiyle STEMI, sabahın erken saatlerinde daha fazla görülmektedir.

AMİ (ESC/ ACC/ AHA konsensusuna göre) Tanımı (20):

MI terimi miyokardiyal iskemi ile uyumlu bir klinik varlığında miyokart hücre hasarının kanıtı varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında takip eden kriterlerden herhangi birinin varlığında Mİ tanısına ulaşılır.

1) Kardiyak biyomarkerların yükselişi veya düşüşü ile birlikte en az bir değer in üst referans limitinin 99. persantilinin üzerinde olması ve beraberinde miyokart iskemisinin kanıtı ile aşağıda belirtilen özelliklerden en az birinin varlığı:

İskemi semptomları :

- EKG’ de yeni oluşmuş patolojik Q dalgası,
- Yeni oluşan, iskemiye gösteren EKG değişikliği (yeni ST / T değişikliği veya sol dal bloğu),
- Miyokart hasarının veya yeni bölgesel duvar hareket anormalliğinin görüntülenmesidir.

2) Genellikle miyokart iskemisi şüphesi uyandıran semptomlarla birlikte,

kardiyak arresti de içeren ani, beklenmedik kardiyak ölüm; yeni ST segment yükselmesi veya yeni sol dal bloğunun eşlik ettiğinin varsayıldığı veya koroner anjiyografi yada otopside saptanan taze trombus varlığında.

Tablo 6: Miyokart infarktüsünün değişik tiplerinin klinik sınıflaması (20)

Tip 1:

Plak erozyonu, rüptürü, fissürü ve diseksiyonu gibi primer koroner olay sonucu oluşan iskemi nedeni ile olan spontan Mİ

Tip 2:

Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipertansiyon, hipotansiyon gibi oksijen ihtiyacının arttığı veya dokuya gelen oksijen miktarının azaldığı durumlarda oluşan iskemi sonucu gelişen Mİ

Tip 3:

Ölümün kan alınmadan veya kardiyak biyomarkerların, kanda ortaya çıkmasından daha önce olduğu, genelde miyokart iskemisine ait semptomların, yeni olduğu kabul edilen ST yükselmesini veya yeni gelişen sol dal bloğunun eşlik ettiği veya koroner anjiyografi veya otopside taze trombus varlığının saptandığı, kardiyak arresti de içeren, ani beklenmedik ölüm

Tip 4a:

Perkutan koroner girişim ile ilişkili Mİ

Tip 4b:

Anjiyografi veya otopsi ile gösterilebilen stent trombozu ile ilişkili Mİ

Tip 5:

Koroner arter by-pass grefti ile ilişkili Mİ

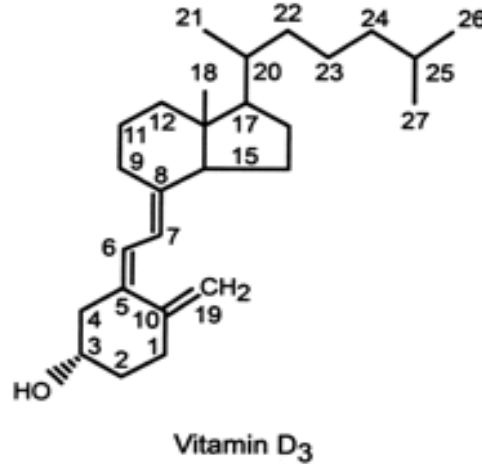
D VİTAMİNİ

D VİTAMİNİ TANIMI ve YAPISI

Vitaminler, genellikle insan vücudunda yapılamayıp, dışarıdan alınması gereken ve enzim tepkimelerinin gerçekleştirilmesine yardımcı olan bileşiklerdir.

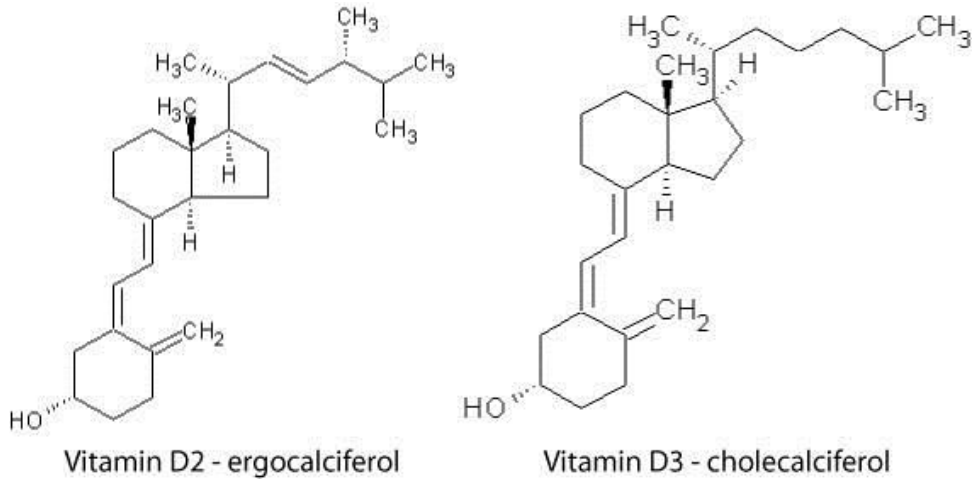
D vitamininin steroid yapıda olması ve insan vücudunda da sentez edilebilmesi gibi özellikleri sayesinde bir vitamin olmaktan çok, bir hormona benzemektedir (21).

D vitamini Şekil 3’ de gösterildiği gibi A, B, C ve D olarak adlandırılan dört halkadan oluşur. Bu halkalara, 8 yada 9 karbon sayılı bir yan zincirin bağlanmasıyla oluşan bir steroid türevidir. B halkasının 9. ve 10. karbonlarının arası açılmış olup, 5. ile 6. ve 7. ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağı, diğer halkaları ise doymuştur (21).



Şekil 3: D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması

D vitamini vücutta iki temel şekilde bulunur. Kolekalsiferol (vitamin D₃), güneş ışığı veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle deriden sentez edilen D vitamini şeklidir. Ergokalsiferol (vitamin D₂) ise güneşe maruz kalan bitkilerle veya bitkisel içerikli yiyeceklerle alınan D vitamini şeklidir. Her iki D vitamininin moleküler yapısı Şekil 4’de gösterilmiştir (21).



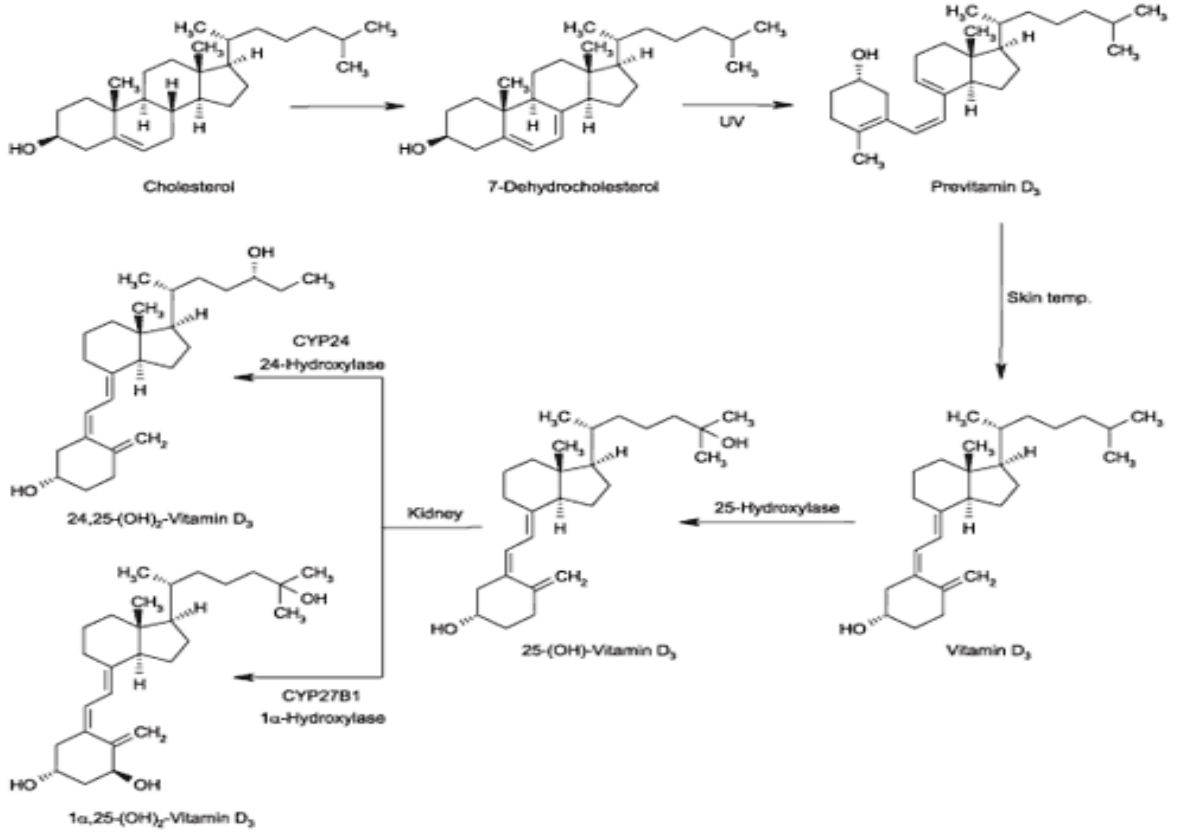
Şekil 4: Ergokalsiferol ve kolekalsiferolün yapıları

Ergokalsiferol ve kolekalsiferol yan zincirlerinde değişiklikler gösterir. Ergokalsiferol, 24. karbonunda bir metil grubu taşır ve 22. ile 23. karbonlar arasında çift bağ bulunur. Bu özellikler, kolekalsiferol ile karşılaştırıldığında, ergokalsiferolün metabolizmasını farklılaştırır. Bununla beraber her ikisi de 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D' ye dönüşür (21).

D VİTAMİNİ SENTEZ ve METABOLİZMASI

Kolesterol, karaciğerde sentez edildikten sonra, yine karaciğerde 7-dehidrokolesterole (7-DHC) çevrilir. Daha sonra periferik kan dolaşımına geçerek derinin epidermis ve dermis kısımlarına taşınır. 7-DHC epidermisin daha çok, *stratum basale* ve *stratum spinosum* gibi alt tabakalarında ve daha az miktarda dermiste bulunur. 7-DHC'nin B halkasından ayrılarak, provitamin D3'e dönüşebilmesi için 290 ile 315 nm dalga boyunda ultraviyole B ışınına gereksinimi vardır (21-23) (Şekil 5).

Biyolojik açıdan inert bir madde olan provitamin D3, termal izomerizasyon ile kolekalsiferole dönüşür. Bu reaksiyon 2 ile 3 gün kadar sürmektedir. Reaksiyonun UVB ışınlarına gereksinimi yoktur. Bu sırada *lumisterol* ve *tachysterol* gibi biyolojik açıdan aktif olmayan metabolitler oluşur. Güneş ışınlarına uzun süreli maruziyet, toksik dozlarda kolekalsiferol üretimine neden olmaz. Fazla kolekalsiferol fotokonversiyon ile *lumisterol* ve *tachysterole* dönüşür .



Şekil 5: D vitamini sentezi

D vitamininin tüm formları serumda iki taşıyıcı proteine bağlanarak hedef organlara ulaşır. Serum D vitamininin %88' i "D vitamini bağlayıcı protein" (DBP) ile taşınırken geri kalan % 12' lik kısmı albumine bağlanarak taşınır. DBP, α globülin yapısında olup karaciğerden sentez edilir. DBP, D vitamininin metabolitlerine karşı yüksek bir afiniteye sahiptir, öyleki 25(OH)D ve 24,25(OH)₂D' nin ancak % 0,03'ü ve 1,25(OH)₂D' nin sadece % 0,4' ü serbest durumda bulunur. Geriye kalanlar DBP ile bağlı durumdadır. Bu sebeple DBP, 25(OH)D ve 24,25(OH)₂D' yi, 1,25(OH)₂D' yi bağladığından 30 kat daha fazla bağlar (26).

Hayvansal besinlerden alınan kolekalsiferol ve bitkisel besinlerden alınan ergokalsiferol, ince barsaklar vasıtasıyla emilir. Bu emilim için safra asitlerinin varlığı gerekir (27).

Karaciğer ve safrayolu hastalıkları, yağlı dışkılama durumlarında bu vitaminlerin emilimi azalır. Emilim sonrası vitamin doğrudan şilomikronlara bağlanır ve başlangıçta lenfatik yolla taşınır.

Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere taşındıktan sonraki metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, karaciğer hücresindeki mitokondriyum ve mikrozoamlarında bulunan *25-hydroxylase* enzimi aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole 25(OH)D₂ veya 25 hidroksikolekalsiferole 25(OH)D₃ dönüşür. Bu madde "kalsidiyol" olarak da bilinir (24,27).

Kalsidiyol, DBP 'e bağlanarak kan yoluyla böbreğe taşınır ve böbreklerde bulunan nefronun proksimal tubuler hücrelerindeki zarlarında bulunan *megaline* bağlanarak hücre içine geçmektedir. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25 (OH)D, 1 α -hidroksilaz olarak da adlandırılan bu enzim ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e dönüşür. Kalsiyum ve fosfor dengesinden sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)₂D' dir. Bu madde kalsitriyol olarak da bilinir. Fizyolojik olarak 25(OH)D hidroksilasyonunun büyük kısmı böbreğin proksimal tubuluslarında meydana gelir (28).

25(OH)D vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en doğru bilgiyi veren parametredir. Serum 25(OH)D düzeyleri hem 25(OH)D₂ hem de 25(OH)D₃'ün ikisini birden yansıtmaktadır. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü yaklaşık 21 gündür (23-25).

Serumda bulunan 1,25(OH)₂D konsantrasyonu yaklaşık 20-50 pg/ml'dir ve serumdaki yarı ömrü 15 saattir. Serum 25(OH)D seviyesi, 1,25(OH)₂D'nin seviyesinden yaklaşık 1000 kez daha fazla iken, 1,25(OH)₂D etki yönünden 25(OH)D' den 100 kat daha güçlüdür (29,30).

Hormonun üretimini düzenleyen temel faktörler, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile PTH ve kalsitriyoldür. Enzimatik aktivitenin artışına yol açan kalsiyumdan düşük beslenme ve hipokalsemi, serum 1,25(OH)₂D düzeyini arttırmaktadır. Bu etki için hipokalsemiye yanıt olarak açığa çıkan PTH'ya gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca hipofosfatemi ve fosfordan fakir beslenme, 1 α -hidroksilaz aktivitesini daha zayıf bir şekilde uyarmaktadır (31). Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25(OH)₂D üretimini arttıran diğer faktörlerdir. Kendi etkinliğinin önemli düzenleyicisi olan kalsitriyolün yüksek düzeyleri, renal 1 α -hidroksilaz aktivitesini kısıtlayarak 24-hidroksilazın uyarılmasına ve inaktif ürün olan 24,25-dihidroksi vitamin D [24,25(OH)₂D] oluşumuna yol açmaktadır (31).

VİTAMİN D ETKİ MEKANİZMASI

D vitamininin aktif metabolitleri, etkilerini hedef hücrelerin sitoplazma ve çekirdeği içinde bulunan D vitamini reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindedir. VDR'lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni 427 aminoasitten oluşan 50 kD' luk bir proteindir. VDR'leri bağırsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz bezi, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler, aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂D₃ üreten yerlerdir (23).

D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgün DNA dizilerine bağlanır. Bu özgün dizilere D vitamini yanıt elementleri (VDYE) denir. VDYE'ler ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve ALP üretilir (23).

D VİTAMİNİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

D Vitamini ve Diyabetes Mellitus

VDR'lerin, pankreastaki *Langerhans* adacıklarında bulunması, D vitamininin insülin salgılanması üzerine pozitif bir etkisini göstermektedir.

D vitamini insülin salgılanmasında önemli bir uyarıcı olan pankreas hücrelerindeki hücre içi kalsiyum seviyelerini etkilemektedirler (32).

Çevresel dokularda VDR'ler iskelet kasında ve yağ dokusunda tespit edilmişlerdir. D vitamini insülin salgılanması ve duyarlılığında önemli olabilecek insülin reseptör üretimini ve glukoz taşınmasına insülin yanıtını etkilemektedir (32).

Tip 2 DM'li hastalarda D vitamininin idame tedavisiyle: İnsülin salgılanması, periferik insülin direnci ve glikolize hemoglobin seviyelerinde olumlu yönde düzelmeler olduğu gözlenmiştir (32).

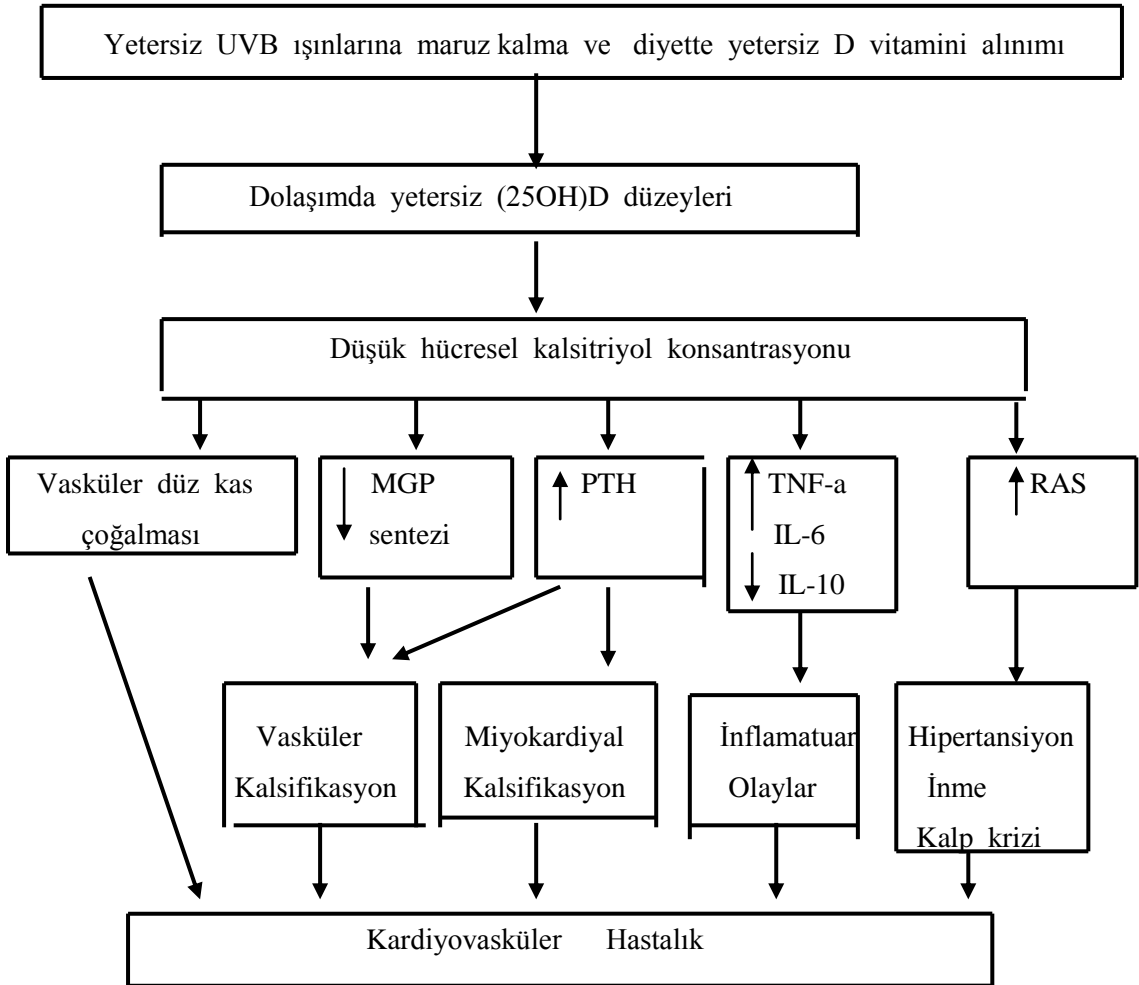
D vitamini eksikliği olan bireylerde, metabolik sendrom sıklığı artmıştır (32).

Vitamin D ve Parathormon İlişkisi

Otuz ng/ mL' lik bir 25(OH)D düzeyi PTH yükselmesi için eşik değerdir (33). Serum 25(OH)D seviyesindeki azalma sonucu ortaya çıkan hipokalsemik durumu düzeltmek ve toplam vücut kalsiyumunu korumak üzere PTH düzeyi artmaktadır (33). Epidemiyolojik çalışmalar, yükselmiş ve yüksek - normal PTH seviyelerinin artmış kardiyovasküler olay riski ve ölüm ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Artan PTH düzeyi, kan basıncı ve miyokart kasılabilirliğini artırır, bunun sonucunda sol ventrikül ve kan damarında medial düz kas hipertrofisine , programlı hücre ölümüne ve fibrozise yol açar. Aynı zamanda PTH artışı kalpte proaritmik bir etki yapmaktadır (33) .

D Vitaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Kalp ve kan damarları, hem VDR hem de 1 alfa hidroksilaz üretirler (34). D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu etkileri aşağıdaki Şekil 6' te görebiliriz.



Şekil 6 : 25(OH)D eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri (34)

Vitamin D ve Ateroskleroz

D vitamininin, ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon ve endotel disfonksiyona karşı koruyucu etkileri vardır (34).

D vitamininin aterosklerotik önleyici etkileri:

- 1) Makrofajların LDL kolesterolü fagosite etmesi ve böylece köpük hücre oluşumunun baskılanması,
- 2) Vasküler düz kas hücresi çoğalmasının ve göçünün azaltılması,
- 3) İnflamasyonun tetiklediği endotel hücre aktivasyon ve endotel adezyon molekülerinin üretiminin baskılanması,
- 4) Vasküler kalsifikasyonun azaltılmasını kapsar.

Vasküler kalsifikasyon aterosklerozun sık görülen bir özelliğidir. Neredeyse anjiyografik olarak anlamlı kabul edilen tüm lezyonlar kalsifiktir. Koroner arter kalsifikasyonu AMI riskinde artış ile ilişkilidir ve sağkalımı azaltır. Aterosklerotik kalsifikasyon kemik oluşumu ile benzer şekilde düzenlenmiş bir süreçtir. Anlamlı bir ilişki, osteoporoz ile vasküler kalsifikasyon arasında da vardır. Kemik gelişimi ile ilgili osteoregülatör mekanizmaların vasküler kalsifikasyona neden olabileceği düşünülmektedir. 1,25(OH)₂D düzeylerinin, vasküler kalsifikasyon ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun da D vitamininin damar kalsifikasyonu üzerindeki etkileri aracılığıyla AMI geçirme riskini etkileyebileceğini düşündürmektedir (35).

D vitamininin etkileri ayrıca antioksidatif etkiler ve lipid peroksidasyonunun baskılanması ile birlikte endotel hücre disfonksiyonuna karşı korur. Sonuç olarak, D vitamini kemik morfojenik proteinleri inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu azaltır (35).

Bilindiği gibi ateroskleroz inflamatuvar bir süreçtir. D vitamini anti-inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinler arasında dengeyi kurmaktadır. D vitamini ; IL-1, IL-6, interferon gama ve TNF alfa gibi inflamasyon öncülü sitokinlerin düzeyini azaltırken, IL-10 gibi inflamasyonu baskılayan sitokin düzeylerini artırmaktadır (35,36).

Vitamin D ve Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliğinde D vitamininin dorudan koruyucu etkileri arasında miyokartın kasılma fonksiyonuna yönelik sayabileceklerimiz şunlardır (32):

- 1) Natriüretik hormon sekresyonunun düzenlenmesi,
- 2) Ekstraselüler matriks döngüsünün düzenlenmesi,
- 3) Sol ventrikül hipertrofinde azalma,
- 4) İnflamatuar mediyatörlerde düzenleme,
- 5) Renin biyosentezinin baskılanmasıdır.

Deneysel çalışmalar; miyokardiyal hipertrofi gelişiminde rol oynayan bazı genleri baskılayan D vitamini metabolitlerinin, hipertrofi ve proliferasyon karşı etkilerini gösterdi (34). VDR aktivasyonu kardiyak kalsiyum akımını azalarak ve kardiyomiyositlerin gevşemelerinin hızlanmasını tetiklemektedir. Bu olay ile kalbin diyastolik fonksiyonunu düzeltebilir (34). Kardiyak ekstraselüler matriks döngüsünün D vitamini tarafından düzenlenmesi, kalp sağlığını korumada önemli olabilir (34).

Vitamin D ve Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür.

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS), plazma hacim dengesi, elektrolit dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. RAAS sisteminin uygunsuz bir biçimde uyarılmasının hipertansiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Anjiyotensin II (AT-II) güçlü bir vazokonstriktör iken, aldosteron su ve tuz geri emilimini artırır.

Yapılan çalışmalar, D vitamininin güçlü bir biçimde renin biyosentezini baskıladığını ortaya koymuştur. Renin biyosentezi için gerekli olan mRNA' nın transkripsiyonu için gerekli olan cAMP bağlayıcı maddenin 1,25 (OH)₂ D tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (37).

Çok sayıda katılımcının dahil edildiği "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)" adlı kohort çalışmasında, 20 yaş üstü popülasyonda 25(OH) düzeyleri ile kan basıncı arasında ki ilişkisi incelenmiştir. Antihipertansif tedavi alanlar dışlandıktan sonra 12644 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet, ırk, fiziksel aktivite düzenlemeleri yapıldıktan sonra ortalama kan basıncı, serum 25(OH)D ile ters ilişkili olarak saptanmıştır (32).

Vitamin D ve Lipid Metabolizması

1.25 (OH)₂ D' nin serum düzeyleri ile VLDL ve trigliserit düzeyleri arasında

ters ilişki bulunur (32-33). D vitamini eksikliği periferik insülin direncini arttırarak ve metabolik sendroma yol açarak anormal lipid profiline yol açar (32,33).

Yapılan çalışmalar sonucu statin grubu ilaçların muhtemelen lipit dışı pleotropik etkileri yoluyla 25(OH)D düzeylerini arttırdıklarını göstermiştir. Statinlerce 3- hidrokşi 3- metilglutaril koenzim A redüktaz (HMG CoA) inhibisyonunun 7-DHC düzeylerini arttırdığı kabul edilmektedir (22,36). Artan 7-DHC güneş ışığı veya CYP11a1 enzimi ile 25(OH)2D' a dönüşmekte dolayısıyla D vitamini artışına neden olmaktadır (32,33).

Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği günümüz dünyasının en yaygın medikal sorunlarından birisidir. D vitamini eksikliğinin belirti ve bulgularının sinsi olması, fakat özgül olmamasından dolayı çoğunlukla D vitamini eksikliğinin tanınması ve tedavi edilmesinde önemli sorunlar oluşabilmektedir. D vitamin eksikliğinin yaygın belirtileri bel, pelvis, alt ekstremitelerde ağrı veya kemik rahatsızlıkları, düşme riskinde artış, bozulmuş fiziksel fonksiyon, kas ağrıları, proksimal kas güçsüzlüğü, kadınlarda simetrik bel ağrısıdır (38). Osteomalazili erişkinlerde görülebilen kemik rahatsızlıkları ve kas ağrıları sıklıkla fibromiyalji, distimi, dejeneratif eklem hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, artrit ve başka hastalıklarla karışabilir (38).

Çoğu uzman, serum 25(OH)D seviyelerini şöyle sınıflandırmıştır: 10 ng/ml'nin altını eksiklik, 10 ile 19,9 ng/ml arasını yetersizlik, 20 ile 29,9 ng/ml arasını yeterli, 30 ng/ml ve üzerini ise optimal olarak tanımlar (39)(Tablo 2). Kimi uzmanlar ise serum 25(OH)D seviyelerini başka bir biçimde sınıflandırır. Şöyleki: 10 ng/ml altı eksiklik, 10-29,9 ng/ml arasını yetersizlik, 30 ng/ml ve üzerini ise normal kabul ederler (40) (Tablo 7).

Tablo 7 : Serum 25(OH)D konsantrasyonları (39)

<25 nmol/L	<10 ng/ml (mcg/ L)	Vitamin D Eksikliği
25-50 nmol/L	10-20 ng/ml (mcg/ L)	Vitamin D Yetersizliği
50 -75 nmol/L	20-30 ng/ml (mcg/ L)	Vitamin D Yeterli
>75 nmol/L	>30 ng/ml (mcg/ L)	Vitamin D Optimal

Vitamin D Eksikliği Nedenleri

D vitamini eksikliğinin nedenleri ve ilişkili olduğu klinik durumlar Tablo 8'de özetlenmiřtir.

Tablo 8 : D Vitamini eksikliğinin nedenleri (41)

Nedenler	rnekler
Ciltte azalmıř sentez	Güneş koruyucu, cilt pigmentasyonu, mevsim, enlem, günün zamanı, yařlanma, cilt grefti
Azalmıř emilim	Kistik fibrozis, lyak, Whipple, Crohn hastalığı, gastrik bypass, kolesterol emilimini azaltan ilaçlar
Artmış sekestrasyon	Obezite
Artmış katabolizma	Antikonvülzan, glukokortikoit, aktivitesi yüksek antiretroviral tedavi ve bazı immnspresanlar
Emzirme	
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D artmış üriner kaybı	Nefrotik proteinüri
1,25(OH)2D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği
Genetik hastalıklar	Rařitizme neden olan genetik mutasyonlar, D vitamini direnci
Edinilmiř hastalıklar	Tümörün indüklediği osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, sarkoidoz, tüberküloz gibi granülomatoz hastalıklar ve bazı lenfomalar

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, 1 Şubat 2012 ile 31 Ocak 2013 tarihleri arasında PAÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalının, yataklı servis ve koroner yoğun bakım ünitesine yatırılmış olan 50 AKS tanılı hasta ile yine bu şüphe nedeniyle yatırılmış ve yapılan koroner anjiyografisi normal saptanan 50 kişi üzerinde yapılmış bir vaka kontrol çalışmasıdır.

Bu çalışma PAÜTF Klinik Araştırmalar Etik Komisyonun 17.01.2012 tarih ve 02 sayılı kurul toplantısında etik kurul onayı almıştır.

Çalışmamızda AKS tanısını; semptom, tıbbi hikaye, fizik muayene bulguları, EKG ve kardiyak enzim sonuçlarına göre koyduk.

Yirmi dakikadan uzun süren tipik karakterde göğüs ağrısı ve eşlik eden EKG değişikliği (T dalgası negatifliği, ST segment depresyonu) bulunan hastalar ile EKG ve kardiyak enzim değişikliği göstermeyen hastalar, kliniğine göre USAP ön tanısını koyduk. Bu bulguların yanı sıra kardiyak enzim yüksekliği saptanan hastalara NSTEMI tanısını koyduk. Yirmi dakikadan fazla süren göğüs ağrısı, en az iki ardışık derivasyonda 1 mm' den daha fazla ST segment yükselmesine sahip olan hastalara ise STEMI tanısını koyduk.

Çalışmaya katılan bireylerin tamamını koroner anjiyografi yapılmak üzere koroner anjiyografi ünitesine aldık. Hastaların tamamına sağ femoral artere inguinal ligamentin 2 cm aşağısından lokal anestezi yaptık. Ponksiyon sonrası katılımcılara 6F sheat yerleştirdik. Koroner anatomiye göre genelde judkins, daha az oranda amplatz kataterlerini kullandık. General Electric Innova 2100 cihazı ile selektif sol ve sağ koroner anjiyografi yaptık. AKS tanısı bulunan hastalara koroner anjiyografi yapıldıktan sonra mevcut kliniğe göre girişimsel, cerrahi yada medikal tedavilerden birisini uyguladık.

İnsan vücudunda sentez edilen D vitaminin yaklaşık olarak % 80' i güneş ışınlarının etkisiyle deriden sentez edildiğinden, D vitamininin dolaşımdaki seviyeleri mevsimsel bir değişkenlik göstermektedir. Yaz aylarında serum D vitamin düzeyleri artarken, kış aylarında ise azalmaktadır. Bu durumun çalışmamızda karışıklıklara neden olmasını engellemek amacıyla Tablo 9' da belirtildiği gibi her ay benzer sayıda AKS tanılı ve NKA'li birey alınmasına özen gösterdik.

Tablo 9: Mevsimlere göre alınan AKS tanı ve NKA'lı gruplar

Aylar	O.	Ş.	M.	N.	M.	H.	T.	A.	E.	E.	K.	A.	Top.
AKS	4	3	3	3	4	4	5	4	5	6	5	4	50
NKA	4	4	4	5	5	4	2	4	5	4	4	5	50
Toplam	8	7	7	8	9	8	7	8	10	10	9	9	100

Biyokimyasal Ölçümler

Tüm katılımcıların brakiyel venlerinden toplam 5 cc kan örneklerini Edta'lı tüplere koyduk. Kanları ilk yarım saat içinde güneş görmeyecek şekilde laboratuvara ulaştırılıp, dakikada 3000 devir dönecek şekilde toplam 5 dakika santrifüj ettik. Böylece kan numunelerinin plazma kısımlarını ayırmış olduk. Analiz yapılacağı güne kadar plazma örneklerini -20° de sakladık. Analiz günü plazma örneklerini oda ısısında erimeye bıraktık. Alınan plazma örneklerindeki 25(OH)D seviyelerini Chromosystems marka cihaz ile yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) yöntemini kullanarak ölçtük.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında, serum 25(OH)D seviyeleri mcg / L cinsinden ölçüldü. 1 mcg / L ile 1 ng / mL birbirlerine eşit olduklarından dolayı serum 25(OH) D seviyelerini, çoğu çalışmada olduğu gibi ng / mL cinsinden ifade ettik.

Tüm katılımcıların serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, albumin, düzeltilmiş kalsiyum, tam kan sayımı ve lipid profillerini ölçtük.

Katılımcıların serum PTH düzeyleri, Roche / Hitachi Modular Analytics marka cihazda, elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemiyle ölçülürken, serum miyogloblin, CK-MB ve cTnT düzeyleri ise Advia Centaur CP marka cihazda, elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemi ile ölçüldü.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- D vitamini metabolizmasını etkileyecek ilaç kullananlar (steroidler, heparin, antikonvülzanlar, nöroleptikler, antitüberküloz ilaçlar)
- Kronik böbrek yetmezliği (GFR \leq 60 mL /dk)
- Primer hiperparatiroidi, tirotoksikoz, hipotiroidi

- Kronik karaciğer hastalığı (AST veya ALT' si 3 kat yüksek) olanlar
- Gastrointestinal sistem hastalığı (malabsorbsiyonla giden) olanlar
- 75 yaş üstü yaşlı bireyler
- 18 yaşından genç bireyler

İstatistik

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları değerlendirirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programını kullandık. Parametrik verileri, ortalama \pm standart deviyasyon olarak; nonparametrik verileri ise yüzde olarak ifade ettik. İki bağımsız grup arasında, ölçümle elde edilen sürekli değişkenler normal dağılım gösteriyorsa *Student T* testi, ikiden fazla grup varsa *One Way Anova*, normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun analizinde *Mann Whitney U* testi, ikiden fazla grup için *Kruskall Wallis* testini, kategorik değişkenlerin analizi için *Ki Kare* testlerini kullandık. AKS ile ilişkili değişkenlerin tek başlarına ne kadar etkili olabildiğinin gösterilmesinde çoklu regresyon analizini kullandık. Duyarlılık ve özgünlük araştırması için *roc eğrisi* kullandık. İkili karşılaştırmalarda p değerinin 0,05' ten küçük olduğu durumları istatistiksel olarak anlamlı kabul ettik.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, 1 Şubat 2012 ile 31 Ocak 2013 tarihleri arasında PÜTF Kardiyoloji bölümüne yatırılan 31'i erkek olmak üzere toplam 50 AKS tanılı hasta ile, normal koroner arterlere sahip 31'i erkek olmak üzere toplam 50 kontrol grubu dahil edilmiştir.

Her iki grubun demografik özellikleri Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10: İki grubun demografik özellikleri

	AKS Tanılı Hasta (n = 50)	NKA' lı Katılımcı (n = 50)	p Değeri
Yaş (ort ± ss)	57,2 ± 8,45	54,56 ± 7,51	0,127
Cinsiyet			
Erkek	31 (% 62)	31 (% 62)	1,000
Kadın	19 (% 38)	19 (% 38)	
Diabetes Mellitus	22 (% 44)	11 (% 22)	0,033
Hipertansiyon	22 (% 44)	19 (% 38)	0,684
Sigara	24 (% 48)	10 (% 20)	0,006
Hiperlipidemi	30 (% 60)	20 (% 40)	0,072
Aile Öyküsü	21 (% 42)	19 (% 38)	0,838
Boy (metre)	1,65 ± 0,07	1,68 ± 0,08	0,086
Kilo (kg)	79,55 ± 10,56	80,70 ± 9,24	0,294
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,81 ± 3,31	28,66 ± 3,71	0,841
Kullanılan İlaçlar			
Ace / Arb İn.	16 (% 32)	17 (% 34)	1,000
B Bloker	10 (% 20)	5 (% 10)	0,263
Diüretik	9 (% 18)	9 (% 18)	1,000
Kalsiyum K. B.	3 (% 6)	4 (% 8)	1,000
Statin	6 (% 12)	2 (% 4)	0,269
Aspirin	8 (% 16)	10 (% 20)	0,795
İnsülin	2 (% 4)	1 (% 2)	1,000
Oral A.D.	9 (% 18)	5 (% 10)	0,253

Tablo 10: İki grubun demografik özellikleri. (Devamı)

Hastalığın Tanısı			
Anterior MI	15 (% 30)	-----	-----
İnferior MI	20 (% 40)	-----	-----
USAP	8 (% 16)	-----	-----
NSTEMI	7 (% 14)	-----	-----

Her iki grupta yaş, cinsiyet, hipertansiyon, aile öyküsü, kullanılan ilaçlar arasında fark yok iken; diyabet, hiperlipidemi ve sigara kullanımı arasında hasta grubunun lehine anlamlı fark bulunmaktadır (Tablo 10).

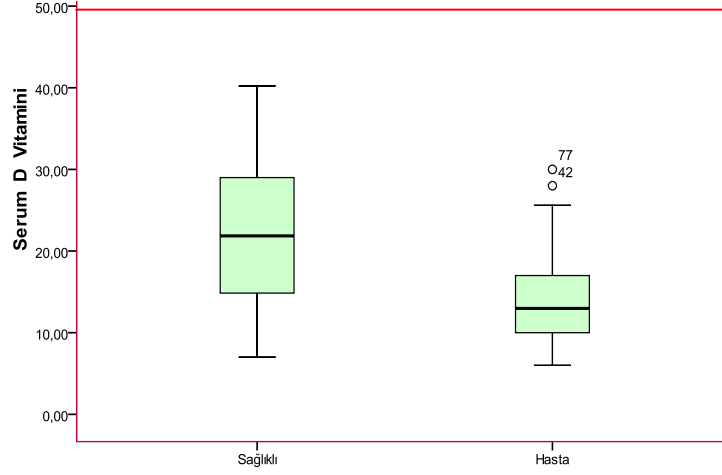
Her iki gruptan alınan kan numunelerinin biyokimyasal incelenmesi aşağıdaki Tablo 11’ de görülmektedir.

Tablo 11: İki grup arasındaki biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	AKS’ li (n = 50) (Ort ± ss)	NKA’ lı (n = 50) (Ort ± ss)	p Değeri
LDL (mg/dl)	125,10 ± 38,41	110,67 ± 26,83	0,032
HDL (mg/dl)	39,86 ± 11,05	46,4 ± 12,62	0,009
Total Kolesterol (mg/dl)	199,09 ± 09	188,77 ± 28,32	0,268
Trigliserid (mg / dl)	174,87 ± 178,84	156,05 ± 64,60	0,530
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	8,82 ± 0,35	9,15 ± 0,42	<0,001
Fosfor (mIU/mL)	3,30 ± 0,71	3,25 ± 0,56	0,537
Parathormon (mIU/mL)	58,78 ± 33,42	46,25 ± 16,21	0,131
Alkalen Fosfataz (mIU/mL)	73,334 ± 16,29	70,55 ± 18,11	0,422

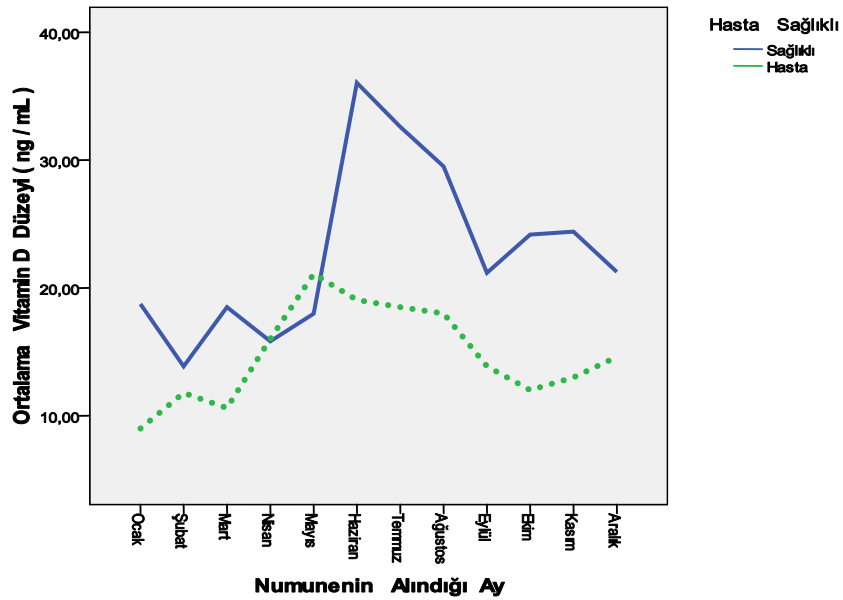
Her iki grup arasında HDL, LDL, düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı fark bulunduğu görülmektedir (Tablo 11).

25(OH)D seviyeleri AKS tanılı hasta grubunda ortalama $14,77 \pm 7,88$ ng/mL olarak bulunurken, NKA' lı grupta ortalama $23,48 \pm 10,82$ ng/mL olarak bulunmuştur ($p < 0,001$) (Şekil 7).



Şekil 7 : AKS tanılı hastalar ile NKA' lı katılımcılarda serum D vitamin düzeyleri

Serum 25(OH)D düzeyleri ile numunenin alındığı aylar arasında bir ilişki bulunmaktadır. Yaz aylarında serum 25(OH)D seviyeleri artarken, kış aylarında azalmaktadır. Bizim çalışmamızda da buna benzer sonuçlar elde ettik (Tablo 12).



Şekil 8 : Aylara göre AKS tanılı hastalar ile NKA' lı katılımcılarda ortalama serum 25(OH)D düzeyi

Tablo 12: Serum 25(OH)D seviyelerinin mevsimlere göre düzeyleri

Mevsim	AKS tanımlı hastalar		NKA'lı katılımcılar		P Değeri	Toplam	P Değeri
	Ort.25(OH)D (ng/ml) (SS)	No (%)	Ort.25 (OH) D (ng/ml) (SS)	No (%)			
Kış	12,01 (3,68)	13 (%26)	18,32 (7,62)	11(%22)	0,052	14,90 (6,53)	0,002
İlkbahar	16,46 (11,62)	14 (%28)	17,48 (6,96)	11(%22)	0,291	16,87 (9,86)	
Yaz	17,27 (7,49)	12 (%24)	32,70 (12,61)	13(%26)	0,001	25,29(12,93)	
Sonbahar	12,83 (3,64)	11 (%22)	23,48 (10,82)	15 (%30)	0,001	19,27 (8,59)	

25(OH)D seviyeleri ile mevsimler arasında hem AKS tanımlı grup , hem de NKA'lı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p:0,002) (Tablo 12). Yaz aylarında 25(OH)D seviyeleri yükselirken, kış aylarında düşmektedir. Yapılan Bonferroni düzeltmesi sonrasında bu farkın yaz ve kış ayları arasında olduğu görülmüştür.

25(OH)D düzeylerinin serumda normal yada yetersiz olduğunu saptayabilmek için gereken eşik değeri 20 ng / mL olarak kabul ettiğimizde aşağıdaki bulguları elde ettik (Tablo 13).

Tablo 13: AKS'li ve NKA'lı gruplarda serum 25(OH)D seviyelerinin durumu

		Kişi Sayısı		Toplam	
		NKA'lı	AKS'li		
25(OH)D Düzeyi (ng/ml)	Yetersiz (<20ng/ml)	Kişi Yüzde (%)	20 % 40	44 % 88	64 % 64
	Normal (>=20ng/ml)	Kişi Yüzde (%)	30 % 60	6 % 12	36 % 36
Toplam		Kişi Yüzde (%)	50 % 100	50 % 100	100 % 100

Tabloya göre AKS tanımlı bireylerin % 88' inde ve NKA'lara sahip bireylerin % 40' ında serum 25(OH)D düzeyleri yetersiz olarak saptanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:<0,001) (Tablo 13).

25(OH)D seviyeleri yaşla birlikte azalma gösterebilir, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p:0,77).

25(OH)D seviyeleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p: 0,512).

25(OH)D seviyeleri ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p: 0,648)

Tablo 14: Serum 25(OH)D düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişki

JNC 7' ye Göre Kan Basıncı	Ort. 25(OH)D (ng/ml) (SS)	N	p Değeri
Normal	25,57 (11,69)	32	0,001
Prehipertansiyon	14,30 (5,96)	27	
Evre 1 HT	19,05 (9,28)	31	
Evre 2 HT	11,76 (6,91)	10	

25(OH)D düzeyleri ile kan basıncı yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki tespit edilmiştir (p < 0,001). Yapılan Bonferroni düzeltmesi sonrasında bu farkın normal ile prehipertansiyon grup ve normal ile evre 2 hipertansif grup arasında olduğu görüldü (Tablo 17).

Tablo 15 : AKS' li hastalarda serum 25(OH)D düzeyleri

Hastalığın Tanısı	Ort. 25(OH)D (ng/ml) (SS)	N (E/K)	p Değeri
Akut anterior MI	12,92 (4,56)	15 (10 /5)	0,657
Akut inferior MI	16,66 (10,90)	20 (16/4)	
NSTEMI	15,58 (6,33)	7 (4/3)	
USAP	12,79 (3,77)	8 (0/8)	

25 (OH)D düzeyleri ile AKS türleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p : 0,657).

Tablo 16: Çok değişkenli regresyon analizinde AKS' yi etkileyen değişkenler

Değişkenler	Odds Ratio	% 95 Güven Aralığı	p Değeri
Hiperlipidemi	2,77	1,01 - 7,55	0,046
Sigara İçiciliği	6,89	2,02 - 23,49	0,002
25 (OH)D	17,96	5,16 - 62,43	< 0,001

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi 25(OH)D AKS geçirme riski üzerinde 17,95 kat etkili bulunurken, sigara içiciliği 6,89 kat ve hiperlipidemi 2,77 kat etkili bulunmuştur (Tablo 19).

Roc eğrisi

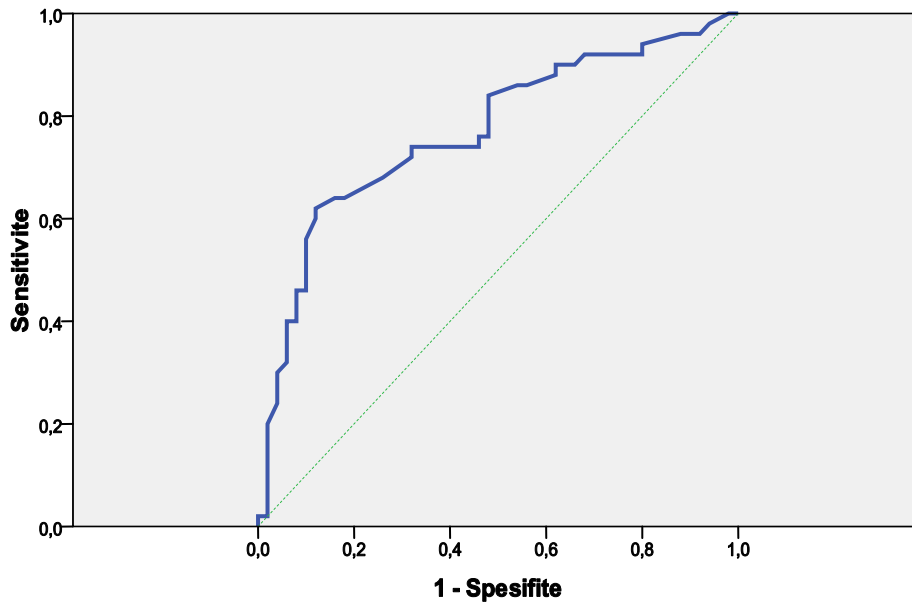
Roc eğrisinin altında kalan alan 0,77' dir. (p < 0,001)

Vitamin D varyansın % 77' sini açıklayabilmektedir.

Bu sonuç AKS' yi açıklamada D vitamini düzeylerinin kullanılabilceğini göstermektedir .

Roc eğrisinden yola çıkarak 25(OH)D düzeyi için 13,5 ng / mL' lik bir değer % 84 duyarlılığa sahip iken , % 52 oranında özgünlüğe sahiptir (Şekil 8).

ROC Eğrisi



Şekil 9 : Roc eğrisi

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler kaynaklı ölümler günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada bulunur. Kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin en sık nedenini ise AKS'ler oluşturur. ABD' de ölüm verileri incelendiğinde, her 34 saniyede bir koroner olay meydana gelmekte ve her dakika bir Amerikalı yaşamını kaybetmektedir (1). Ülkemizde de bu durum benzerdir. Her yıl yaklaşık 90,000 vatandaşımız hayatını bu sebepten dolayı kaybetmektedir (2). Bununla birlikte AKS' den sağ kurtulan bireylerde sıklıkla kalp yetmezliği gelişmekte, bu durum beraberinde iş gücü kayıplarına yol açmakta, yaşam boyu sürecek ilaç kullanımını beraberinde getirerek ülke ekonomisine büyük zararlar vermektedir. AKS'lerin insan sağlığını bu denli tehdit etmesi, bilim adamlarını AKS patofizyolojisine yönelik daha fazla sayıda araştırma yapmaya yöneltmiştir. Bu çalışmalardan birisi de D vitaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileridir.

D vitamini eksikliği günümüzde gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere sıkça rastlanılan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Eksikliğin bu denli sık görülebilmesine karşın, D vitamini eksikliğinin belirti ve bulgularının oldukça sönük olması, tanı ve tedavi konusundaki en büyük engeli oluşturmaktadır (42).

Mithal ve arkadaşları D vitamini düzeylerini küresel çapta gözden geçirmeyi amaçladı. Dünyanın altı kıtasında; Asya, Avrupa, Orta Doğu, Afrika, Latin Amerika, Kuzey Amerika ve Okyanusya' da çeşitli araştırmalar yaptılar. Kuzey Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş kıtalarda bile serum 25(OH)D seviyelerinin yetersizliğine yaygın bir biçimde rastladılar (43).

Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (NHANES III), D vitamini eksikliğinin ABD' deki yaygınlığını yetişkinlerde % 25 ile % 57 arasında saptadı (44).

Health Professionals Follow-up Study (HPFS) çalışmasına katılan toplam 18,225 erkek katılımcının sadece % 23' ünde serum 25(OH)D seviyesinin 30 ng/ml' nin üzerinde olduğu saptandı (35).

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. Çalışmamızda serum 25(OH)D düzeyleri için 10 ng/mL' nin altını eksiklik, 10 ile 19,99 ng/mL arasını yetersizlik, 20 ile 29,99 ng/mL arasını yeterli ve 30 ng/mL ve üzerini ise optimal olarak kabul ettik. Çalışmamızda 20 ng/ml ve üzeri değerleri, vitamin D

için yeterlilik sınırı kabul ettiğimizde, AKS' lu katılımcıların % 88'inde ve normal koroner arterlere sahip bireylerin % 40' ında serum 25(OH)D düzeylerinin yetersiz olduğunu gördük (Tablo 13).

Mithal ve ark. yaptıkları araştırmalarda, serum D vitamini düzeyleri üzerine etkileri olabilecek çeşitli faktörleri belirlemiştir. Bunlar: kış sezonu, ileri yaş, kadın cinsiyet, koyu cilt pigmentasyonu, güneş ışınlarına az maruziyet ve D vitamini açısından zengin gıdaların daha az tüketilmesidir (43).

İnsan vücudunda bulunan toplam D vitamininin yaklaşık % 80' i, güneş ışığında bulunan UVB vasıtasıyla deriden sentez edilmektedir. Dolayısıyla serum 25(OH)D vitamininin alınan gıdalardan çok, mevsimlere bağlı olarak anlamlı ölçüde değişeceği öngörülmektedir.

Bolland ve ark. 1,606 sağlıklı menapoz sonrası kadın ve 378 yaşlı erkek katılımcı ile yapmış olduğu kesitsel bir analizde, serum D vitamini düzeylerinin mevsimlere bağlı olarak anlamlı bir biçimde dalgalanma gösterdiğini belirtmişlerdir (45).

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. Beklendiği gibi hem normal koroner arterlere sahip olan bireylerde hem de AKS tanılı olan grupta, mevsimsel serum D vitamini değişkenliğini istatistiksel olarak anlamlı saptadık ($p = 0,002$). Yaz aylarında her iki grupta serum D vitamini düzeyleri anlamlı bir biçimde artış gösterirken, kış aylarında her iki grupta da serum D vitamini düzeylerinin azaldığını saptadık (Şekil 8).

Bilindiği gibi yaşlanmayla birlikte insan derisinden sentez edilen D vitamini miktarı azalır. Bundan dolayı yaşlı bireylerde D vitamini eksikliğine daha sık rastlanılır. Bizim çalışmamızda da her iki grup arasındaki D vitamini düzeyleri yaşla birlikte azalma göstermesine rağmen bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ($p : 0,77$).

Son yıllarda yapılan büyük çaptaki rastgele kontrollü çalışmalarda D vitamininin kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması üzerindeki klasik etkilerinin yanında başka etkileri de saptandı. Bu etkiler: Otoimmün sistem, kanser, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde de olumlu etkilerinin olduğu gösterildi. Yine güncel çalışmalarda yüksek serum 25(OH)D seviyelerinin endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttiği, koroner

arter kalsifikasyonunu azalttığı, vasküler inflamasyonu geriletmediği saptandı.

NHANES III isimli büyük çalışmada, serum 25(OH)D düzeyleri düşük saptanan katılımcılarda; hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite ve yüksek serum trigliserid düzeyleri gibi hastalıkların daha yüksek oranda görüldüğü saptandı (46). Aynı anket verileri anjina, miyokart infarktüsü ve inme ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğunu ortaya koydu (46).

D vitamini tarafından renin biyosentezinin baskılanması, D vitaminin kan basıncı yüksekliği üzerindeki olumlu etkisini önemli ölçüde açıklar (37).

RAA sisteminin aktive olmasıyla meydana gelen anjiotensin II (AT-II), oldukça güçlü bir vazokonstriktör maddedir. Yine aldosteron, nefronun distal tübüllerinde sodyum ve su geri emilimini artırarak, kan basıncının yükselmesine katkıda bulunur.

Yan Chun Li tarafından Chicago Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, D vitamini tarafından renin biyosentezinin güçlü bir biçimde baskılandığı ortaya koyuldu. Renin biyosentezi için gereken mRNA'nın kopyalanmasında gerekli olan cAMP bağlayıcı maddenin, 1,25 (OH)₂ D tarafından inhibe edildiği gösterildi. Yan Chun Li VDR'lerden yoksun fareler üzerinde yapmış oldukları incelemeler sonucunda, renin aktivitesinde ve dolaşımdaki AT-II seviyelerinde anlamlı derecede artış olduğunu tespit ettiler. Bu farelerde sonradan hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi geliştiğini saptadılar (47).

NHANES III kohort çalışmasında 20 yaş üstü popülasyonda serum 25(OH)D düzeyleri ile hipertansiyon arasındaki ilişki incelendi. Antihipertansif tedavi alanlar dışlandıktan sonra toplam 12,644 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, soy ve fiziksel aktivite için gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra ortalama kan basıncının serum 25(OH)D ile ters ilişkili olduğu saptandı. D vitamini eksikliği 50 yaş üzeri bireylerde anlamlı olarak sık oranda tespit edilmiştir (48).

Forman ve ark. HPFS çalışmasından gelen 613 erkek katılımcı ile birlikte Nurses Health Study çalışmasından gelen 1,198 bayan katılımcıyı toplam 4 yıl boyunca hipertansiyon ve serum D vitamini seviyeleri açısından izlemiştir. Serum 25 (OH)D düzeyleri 15 ng/mL altında olan bireylerin, 30 ng/mL'nin üzerinde olanlara

kıyasla 4 yıl içinde yeni hipertansiyon tanısı alma olasılığını 3,18 kat arttırdığını saptamışlardır. (% 95 Güven aralığı 1,39 – 7,29) (49).

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. Tüm katılımcılar tansiyonlarına göre JNC - 7' nin belirlediği gibi normal, prehipertansiyon, evre 1 ve evre 2 hipertansiyon olmak üzere dört gruba ayırdık . Tansiyonları normal gruptan evre 2 hipertansif gruba doğru gidildikçe istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde 25(OH)D seviyelerinin düştüğünü gözlemledik (Tablo 17). Özellikle bu farkın normal ile prehipertansiyon grup ve normal ile evre 2 hipertansif grup arasında olduğu gördük.

Yapılan güncel araştırmalar sonucu pankreasın *langerhans* adacıklarındaki beta hücrelerinde VDR ve D vitamini bağımlı kalsiyum bağlayan protein (CaBP) saptanmıştır. D vitamin, beta hücreiçi Ca konsantrasyonunu düzenleyerek, glukozun uyardığı insülin salgılanmasını arttırmaktadır. Ancak bazal insülin salgılanmasına etki etmemektedir (50) .

Mattila ve ark. tarafından serum 25(OH)D düzeyleri ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapılan bir kohort çalışmasında, toplam 4,097 Filandiyalı katılımcı 17 yıl boyunca takip edildi. Yaş, cinsiyet ve kan örneklerinin alındığı aylar ile ilgili gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra, serum 25(OH)D düzeyleri yüksek olan grupta, düşük olan gruba kıyasla relatif risk 0,60 (0,36 – 0,98, p = 0,01) olarak bulundu. Çalışma yüksek 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde tip 2 diyabet gelişim riskinde azalmayla ilişkili olduğunu gösterdi (51).

Liu ve ark. Framingham Offspring Study çalışmasındaki alt grup analizi ile serum D vitamini düzeylerinin, tip 2 diyabetle olan ilişkisini araştırdılar (52). Yaş, cinsiyet, kolesterol, bel çevresi, tip 2 diyabet öyküsü ve hipertansiyon için gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra toplam 3,066 katılımcının serum 25(OH)D düzeylerini kontrol ettiler. Yedi yılın sonunda toplam 133 katılımcıda tip 2 diyabet gelişti. Yüksek 25(OH)D seviyelerine sahip olanlar ile düşük 25(OH)D seviyelerine sahip olanlar karşılaştırıldığında, % 40 oranında daha az tip 2 diyabet gelişim riskine sahip oldukları görüldü. [HR : 0,60 (0,37-0,97) (p = 0,03)] (52).

Vasküler kalsifikasyon, koroner arter hastalığının değerli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Vasküler kalsifikasyon tromboza, arteriyel duvar yırtılmasına ve miyokart infarktüsüne neden olabilir (53).

De Boer ve ark Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) toplum kökenli kohort çalışmasında, dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonları ile koroner arter kalsifikasyonu arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla 394' ü kronik böbrek yetmezliği (tahmini GFR < 60 ml/dk) tanısı bulunan katılımcı ile 976' ü böbrek yetersizliği bulunmayan toplam 1370 katılımcıyı çalışmaya dahil etmişti. Başlangıçta katılımcılar arasında 723' ünün (%53) koroner arter kalsifikasyonu bulunmaktaydı. Üç yıllık takip boyunca 135 (%21) katılımcıda koroner arter kalsifikasyonun geliştiği saptandı. Başlangıçta düşük 25(OH)D seviyeleri koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmadı, ancak yaş, cinsiyet, ırk, mevsim, fiziksel aktivite, sigara içiciliği, VKİ ve böbrek fonksiyonları için gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra 25(OH)D düzeylerinin koroner arter kalsifikasyon gelişim riskini artırdığı tespit edildi. Çalışmada serum 25(OH)D konsantrasyonunda ki her 10 ng/mL'lik düşüşün, koroner arter kalsifikasyon gelişim riskinde %23' lük bir artışla ilişkili olduğu bulundu (p = 0,049). Ayrıca tahmini glomerüler filtrasyon hızı düşük olan bireylerde, serum 25(OH)D ile koroner arter kalsifikasyon arasındaki ilişki daha güçlü bir şekilde görüldü (54).

AKS' un gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm nedenlerinden biri olması, patolojinin nedenine ve tedavisine yönelik çeşitli çalışmaları da beraberinde getirmiştir.

Çeşitli çalışmalarda koroner arter hastalığı risk faktörleriyle ilişkili olduğu gösterilen D vitaminin, kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri de merak uyandırmış ve bu sebeple çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İleriye dönük bir kohort çalışma olan Framingham Offspring Study' de daha önceden kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 1,739 adet katılımcı, toplam 5,4 yıl boyunca izlenmiştir. Katılımcılardan serum 25(OH)D düzeyleri 15 ng/mL'nin altında olanlarda kardiyovasküler olay insidansı, serum 25(OH)D seviyesi 15 ng/mL'nin üzerinde olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (RR=1,80 % 95 güven aralığı 1,05 – 3,08) (37).

Yaşları 40 ile 75 arasında değişen, daha önce kardiyovasküler hastalık tanısı almamış olan , toplam 18,225 erkek katılımcının katıldığı bir prospektif kohort çalışması olan Health Professionals Follow-up Study çalışmasında, eşleştirilen değişkenler düzeltildikten sonra, 25(OH)D düzeyleri 15 ng/ ml' nin altında olanlarda MI gelişme riski, 30 ng/mL' nin üzerinde olanlara göre belirgin derecede yüksek saptandı. (RR : 2,42 ; % 95 güvenlik aralığı 1,53 - 3,84 , p < 0,001) (35) .

Correia ve arkadaşlarına göre 25(OH)D seviyeleri AKS sıklığını değiştirmemiş , ancak AKS sırasında ölüm oranları, serum 25(OH)D düzeyleri düşük olanlarda daha yüksek oranda gözlenmiştir (55).

Ancak Rodriguez ve ark. AKS'lu hastalarla kontrol grubu arasında serum 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı derecede farklılık bulamadı (53) .

Kamtcheva ve ark Tromso çalışmasında serum PTH seviyeleri koroner arter hastalığını tahmin etmede etkili bulurken, Pilz ve arkadaşları serum PTH seviyelerinin mortalite ve kardiyovasküler olaylarda bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (56,57).

Bizim çalışmamızda da yukarıda belirtilen büyük çalışmalarla benzer sonuçlar elde ettik. Çalışmamızda AKS geçiren grupta 25(OH)D seviyelerini ortalama $14,77 \pm 7,88$ ng/mL olarak bulurken, NKA' ya sahip olan grupta ortalama $23,48 \pm 10,82$ ng/ mL olarak bulduk (Şekil 7). Bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaştı (p = < 0,001). Yapılan çoklu regresyon analizi sonrası diyabet, sigara içiciliği, hiperlipidemi gibi risk faktörleri için gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra, D vitamini eksikliği saptanan bireylerde (serum 25(OH)D düzeyi < 20 ng/mL) , yeterli olanlara göre (> 20 ng/mL) AKS geçirme riskinin 17,96 kat arttığı görülmüştür (Tablo 19). AKS' li grup ile NKA' ya sahip olan grup arasında D vitamini açısından bu denli fark saptanmasının olası nedenlerini şu şekilde açıklayabiliriz: İlk olarak NKA' lı gruptaki katılımcılar çalışmanın gereği olarak değil de, koroner arter anjiyografi endikasyonu koyularak çalışmaya dahil olmuşlardır. Bu sebeple hiperlipidemi, sigara kullanımı ve diyabet hariç diğer risk faktörleri arasında iki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı. İkincisi ise çalışmada iki uçta yer alan gruplar yani AKS tanılı hastalar ile NKA' ya sahip olan bireyler karşılaştırılmıştır. Hastalar, AKS tanısını oluşturan USAP,

NSTEMI, akut altyüz ve önyüz MI' a göre gruplandırıldığında, bu gruplar arasında D vitamini düzeyleri için istatistiksel düzeyde bir anlamlılığa ulaşmamasına rağmen altyüz infarktüs tanılı hastalarda D vitamini düzeyleri biraz daha yüksek saptandı. Buna karşılık USAP tanılı hasta grubunda D vitamini düzeylerini en düşük seviyede saptadık. USAP tanısını oluşturan katılımcıların tümünün ileri yaşlardaki bayan katılımcılardan oluşması, bu neden sonuç ilişkisini açıklayabilmektedir.

Birçok çalışmada gösterildiği gibi AKS tanılı bayan hastalar, erkek hastalara göre daha ileri yaşlarda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. AKS tanılı bayanların yaş ortalaması $61,05 \pm 7,75$ iken, erkek AKS tanılı hastaların yaş ortalamasını $53,90 \pm 7,13$ olarak saptadık. Çalışmamızda beklendiği gibi ileri yaşın etkisiyle, AKS tanılı bayanlarda, erkeklere oranla D vitamini düzeylerini anlamlı derecede daha düşük saptadık.

Günümüzde D vitamini ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki net bir biçimde aydınlatılamamış olmasına rağmen, bir takım *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. VDR' ler başta kalp hücreleri, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücrelerinin yanı sıra hemen hemen tüm diğer doku ve hücrelerde tespit edilmiştir. VDR, kalp hücrelerinin büyüme, çoğalma ve morfolojisinde önemli rol oynamaktadır (58).

Bilindiği gibi ateroskleroz inflamatuvar bir olaydır. D vitamini ise vasküler düzeyde inflamasyonu da azaltır. D vitamini eksikliği, matriks metaloproteinaz ve TNF-a, IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerini artırırken, immünosupresif bir sitokin olan IL-10 serum düzeyini azaltır (59).

Al Mheid ve ark. toplam 554 katılımcı üzerinde yaptığı bir çalışmada, serum D vitamini düzeylerinin, endotel hücre fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırdılar. Endotel hücre fonksiyonlarını, brakial atardamar akım aracılı dilatasyon ile değerlendirdiler. Yaş, cinsiyet, soy, VKİ, toplam kolesterol, LDL, CRP ve trigliserid için gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra, 25(OH)D düzeyleri ile akım aracılı dilatasyon arasında bağımsız bir ilişkili saptadılar ($\beta = 0.1, p = 0.03$) (60).

Jablonski ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, endotel hücreler tarafından salgılanan IL-6 düzeyleri D vitamini eksikliği olan bireylerde ortalama

0.67 ± 0.08 olarak saptanırken, serum D vitamini yeterli düzeyde olan bireylerde 0.47 ± 0.05 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak serum D vitamini düzeyi ile serum IL-6 düzeyleri arasında ters ilişkili saptadılar ($r = -0.62$; $P < 0.01$) (61).

Kardiyak hücre dışı matriks döngüsünün D vitamini aracılığı ile düzenlenmesi, kalp sağlığını korumada oldukça önemlidir. Bu bağlamda 171 sağlıklı Banladeş kökenli İngilizli kapsayan bir çalışma da, serum D vitamin düzeyinin eksik saptandığı bireylerde, serum matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) enzim seviyesinin arttığı ve D vitamini desteği ile bu enzim seviyesinin anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, PTH' nin sadece kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması üzerinde değil, aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerine de bir takım etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Serum PTH seviyeleriyle, serum 25(OH)D düzeyleri birbirleriyle ters orantılıdır. Yüksek PTH seviyeleri kardiyovasküler sistem üzerinde şu istenmeyen etkilere sahiptir: Anormal enerji metabolizması, yüksek kan basıncı, kardiyak debide düşme, kalp hücrelerinin hipertrofisi, değişen endotel aracılı vasodilatasyon ve vasküler inflamasyonda artış (58,64,65). PTH yüksekliği ikincil hipertansiyonun, endokrinolojik nedenleri arasında gösterilmektedir.

Snijder ve ark. 65 yaş ve üzeri toplam 1,205 katılımcı ile yaptığı çalışmada, yüksek serum PTH düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği arasında anlamlı derecede ilişki bulmuştur (OR = 2.00, 95% Güvenlik aralığı 1.31 - 3.06 , $p = 0,03$) (62).

Chan ve ark. 65 yaş ve üzeri toplam 939 erkek hasta üzerinde yaptığı çalışmada, artan serum PTH düzeylerinin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını artırdığını tespit ettiler. D vitamini düzeyleri ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki saptamadılar. Bu çalışmaya katılan bireylerin serum 25(OH)D düzeylerinin yüksek olması ve D vitamini eksikliği saptanan birey sayısının düşük saptanması nedeniyle, serum 25(OH)D seviyesi ile kan basıncı yüksekliği arasındaki ters ilişkinin açıklanabilme olasılığını azalttığı düşündürmektedir (63).

Grandi ve ark. toplam 1,133 kararlı koroner arter hastalığına sahip olan bireyler üzerinde yaptığı çalışmada, PTH' nin kardiyovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı ölümler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Ortalama sekiz yıllık

takip sonucunda 153 kişide kardiyovasküler olay meydana gelmiş ve toplam 124 kişi ölmüştür. Yaş ve cinsiyet düzeltildikten sonra yapılan çoklu regresyon analizinde, artan serum PTH düzeyleri ile kardiyovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı ölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterilmiştir (64).

Hagström ve ark. toplum kökenli bir kohort çalışması olan The Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)' da yaş ortalaması 71 olan toplam 958 birey üzerinde serum PTH seviyeleriyle ile kardiyovasküler ölümler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Toplam 9,7 yıllık takip sonunda 117 kişi kardiyovasküler nedenlerden dolayı ölmüştür. Değişkenler için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra yüksek serum PTH düzeyleri ile kardiyovasküler ölümlerin arttığı tespit edilmiştir (HR : 1,38 , % 95 Güvenlik aralığı 1,18 – 1,60 ; P<0.001) (65) .

Kestenbaum ve ark. Cardiovascular Heath Study (CHS) isimli çalışmada, başlangıçta kardiyovasküler hastalığı bulunmayan toplam 2,312 bireyi takip ettiler. Katılımcılar toplam 14 yıl boyunca yeni gelişen; Mİ, kalp yetmezliği, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından değerlendirildi. Düşük serum 25(OH)D seviyeleri Mİ ve tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili bulunurken, yüksek PTH düzeyleri, artan sayıda kalp yetmezliği ile ilişkili saptandı. Yüksek PTH seviyeleri yaklaşık % 18 oranında kardiyovasküler nedenli ölümleri artırmasına rağmen, bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (66). CHS' den elde edilen başka bir çalışmada, düşük 25(OH)D ve yüksek PTH seviyelerinin ani kardiyak nedenli ölümlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (67).

Çalışmamızın sonuçları yukarıda belirtilen büyük kohort çalışmalarıyla tutarlılık göstermektedir. Çalışmamızda AKS tanılı hasta grubunda PTH seviyelerini, NKA' lı gruba kıyasla yüksek saptamamıza rağmen bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (p : 0,131) (Tablo 11).

İnsan serumundaki 25(OH)D' nin optimal düzeyleri halen günümüzde de tartışılmaya devam edilmektedir. Bu konu ile ilgili yapılmış ilk çalışmalar kemik sağlığına yönelik olduğundan , maksimum PTH baskılanması için optimal 25 (OH)D düzeylerinin geniş bir aralıkta yani , 9 ile 38 ng/ml arasında olması gerektiği açıklanmıştır (65). Ancak kardiyovasküler sağlık için optimal 25(OH)D seviyeleri aynı değildir. Kimi çalışmalarda serum 25(OH)D düzeyi için 15 ng/ml

den az, kimisinde ise 20 ng/mL den az seviyeler, kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (58).

Dobnig ve arkadaşları, serum 25(OH)D için 20 ng/mL' den daha az değerlerin PTH seviyelerini artırarak, fiziksel performansta ve ekstremitelerde fonksiyonlarında azalmayla ilişkili olduğunu saptamışlardır (68).

Yapılan rastgele kontrollü çalışmaların çoğunda, D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalık riski ve ölüm arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Bu sonuçtan hareketle serum 25(OH)D düzeyleri yetersiz saptanan bireylerde, D vitamini takviyesiyle kardiyovasküler hastalıklardan korunma makul görülebilmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur. Bazı küçük çalışmalarda olumlu etkiler bulunmasına karşın, büyük randomize kontrollü çalışmalarda olumlu yada olumsuz herhangi bir etki saptanamamıştır.

Rastgele kontrollü bir çalışmada yaşları 65 ile 85 arasında değişen toplam 2,686 yaşlı hasta, dört aylık 100000 IU oral vitamin D takviyesi alan grup ve plasebo gruplarına ayrıldı. Tüm katılımcılar 5 yıl boyunca takip edildi. Her iki grupta da kardiyovasküler hastalık ve toplam ölüm açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (69).

D vitamini takviyesi ve kardiyovasküler hastalık riski açısından yapılan en geniş çalışma olan Women's Health Initiative (WHI) çalışmasında, yaşları 50 ile 79 arasında değişen toplam 36,282 menapoz sonrası kadın, günlük 500 mg kalsiyum karbonata ilaveten günde 2 kez 200 IU D vitamini alan grup ve plasebo olmak üzere iki gruba rastgele ayrıldı. Yedi yıllık takip boyunca AMI, serebrovasküler olay, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış yada kardiyovasküler nedenli ölüm riskinde ne artma ne de azalma saptanmadı (RR: 1.04; 95% CI, 0.92-1.18) (50).

Bu büyük çalışmadan elde edilen sonuçların etkisiz olmasını şu şekilde açıklanabilir: Katılımcıların etik sorunlar sebebiyle önceden kullandıkları kalsiyum takviyelerine devam edilmesine izin verilmesi, çalışmada kullanılan D vitamini dozunun yetersiz olması, katılımcıların kullandığı postmenapozal hormon replasman tedavisinin çalışma sonuçlarını etkilediği, katılımcıların ilaçları

kullanmada yeterli özeni göstermediği, çalışmanın asıl amacının D vitamini ve kalsiyum takviyesinin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar üzerindeki etkisi değil de, kemik kırıkları üzerindeki etkilerinin incelenmesi gibi sebeplerden ötürü etkisiz sonuçlar alınmıştır (68).

Çalışmamızın olumlu yönlerini şu şekilde belirtebiliriz: Hem AKS tanılı bireyler hem de NKA' lı bireyler olmak üzere tüm katılımcılara, koroner anjiyografi vasıtası ile tanı konulmuştur. Oysa diğer birçok çalışma, objektif tanı kriterleri yerine, kendi belirledikleri tanı kriterlerini kullanarak hasta ve sağlıklı grupları ayırmıştır. Çalışmamızda her ay eşit sayıda AKS tanılı hasta ile NKA'lı bireyler dahil ederek, mevsimsel D vitamini değişkenliğini ortadan kaldırmış olduk. Çalışmamızda sadece serum 25(OH)D düzeylerini değil, aynı zamanda D vitamini metabolizmasıyla ve de kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olan serum PTH, fosfor, ALP ve düzeltilmiş kalsiyum düzeylerini de değerlendirdik. Ayrıca çalışmamızda hasta grubu seçerken ilk kez AKS geçiren katılımcılardan seçtik.

Ancak, çalışmamızın bir takım kısıtlamaları da vardır. Birincisi, çalışmamıza katılan katılımcı sayısının düşük olmasıdır. İkincisi, çalışmamıza üçüncü bir grup olarak kararlı koroner arter hastalığı olan katılımcılar dahil edilebilirdi. Böylece D vitamininin plak kararlılığı yada yırtılmasına olan etkisi daha net bir biçimde görülebilirdi. Üçüncüsü, çalışmamızda deriden D vitamini sentezini etkileyebilecek; katılımcıların giyim alışkanlığı, güneş ışığına maruziyet süresi yada diyet alışkanlıklarının çalışmaya dahil edilmemesidir. Böylece serum 25(OH)D seviyelerinin yetersizliği yada yeterliliği hakkında olası sebepleri açıklayabilme şansımız azalmıştır. Dördüncüsü çalışmamızda hasta katılımcıların koroner anjiyografi sonuçları belirtilmemiştir. Böylece koroner arter hastalığının şiddeti ve yaygınlığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirleyemedik. Beşincisi, koroner anjiyografi yöntemiyle sadece büyük epikardiyal koroner arterleri görebilmekteyiz. Mikrovasküler düzeydeki hastalıkları, Sendrom X'i, vazospazmı gibi durumları koroner anjiyografi ile saptayamayız. Bundan dolayı yapılan koroner anjiyografisi normal saptanan bireylerinin, gerçekte kaçının NKA'lara sahip olduğunu bilemeyiz.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda aşağıdaki sonuçları elde ettik :

1) Çalışmamıza katılan AKS tanılı bireylerin % 80'inde ve NKA' li bireylerin % 40' ında serum 25(OH)D düzeylerinin düşük olduğunu saptadık.

2) Serum 25(OH)D seviyelerinin mevsimlere bağlı değişkenliğini tespit ettik .Hem hasta hem de sağlıklı grupta yaz aylarında serum 25(OH)D seviyelerinin arttığını görürken , kış aylarında azaldığını tespit ettik. Bu mevsimsel farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaştı (p = 0,002).

3) Mevsimsel değişimlerden bağımsız olarak , serum 25(OH)D düzeyleri AKS' li grupta, normal koroner arterlere sahip olan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p < 0,001).

4) Serum PTH seviyelerini AKS' lu grupta normal koroner arterlere sahip olan gruba göre yüksek saptamamıza rağmen, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p= 0,131).

5) Çalışmamızda yapılan çoklu regresyon analizi sonrası değişkenler için gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra D vitamini eksikliği saptanan bireylerde, yeterli olanlara göre AKS geçirme riskini 17,96 kat artırdığını tespit ettik. Böylece çalışmamızda serum 25(OH)D yetersizliği ile AKS geçirme olasılığı arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğunu gördük.

6) Çalışmamızda, serum 25(OH)D düzeyleri ile cinsiyet ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

7) Çalışmamızda serum 25(OH)D düzeyleri yaşla birlikte azalma eğilimi göstermesine rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p: 0,77).

8) Tüm katılımcılar arasında serum 25(OH)D düzeyleri normotansif kişilerde yüksek iken, evre 2 hipertansiyona doğru ilerledikçe azalma gösterdi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,001).

7. KAYNAKLAR

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics - 2013 Update , AHA statistical update. Circulation. 2013; 127: e6-e245
2. Onat A, Hergenç G, Can G, Yüksel H, Sansoy V, Erginel N, Arslan P. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması 2009. Cortex iletişim hizmetleri, Figür Grafik ve Matbaacılık Tic. Ltd. Şti İstanbul . 2009 ; 23-24
3. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. Clin Endocrinol 2011 Nov ; 75 (5) 575 – 84
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87(4):1080-1086.
5. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104:265-71
6. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2008 ; 83 :361-6
7. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet Function Monitoring in Patients With Coronary Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology Volume 50, Issue 19, Pages 1822-1834.
8. Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of the acute coronary syndrome. Am Fam Physician 2005;72.119-26
9. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinic features in the diagnosis of acute undifferentiated chest pain ? Acad Emerg Med 2002;9:203-8

10. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* 2009 ; 84:917-38
11. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Gren LA, Hand M , et al . ACC/ AHA guidelines for management of patients with ST- elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004: 44:e1-e211
12. Canon CP, Braunwald E. Unstable angina and non- ST elevation myocardial infarction. In Libby P, Bonow RO, Mann DG, Zipes DP, eds . *Braunwald' s Heart Disease A textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008 :1319.
13. Topol EJ, Van de Werf FJ. Acute myocardial infarction: early diagnosis and management. In Topol EJ. Ed. *Textbook of cardiovascular medicine* 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 2008;280
14. Wagner GS, Marriott HJ. *Marriott' s practical electrocardiograph*. 10th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 2001:165
15. Antman EM, Braunwald E. ST elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology and clinical features. In Libby P, Bonow RO, Mann DG, Zipes DP, eds. *Braunwald' s Heart Disease A textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008 :1207
16. Jaffe AS, Babuin I, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and future *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):1-11
17. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660
18. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM , Casey

DE, et al . ACC/AHA 2007 guidelines for management of patients with unstable angina / non-ST – elevation myocardial infarction .JACC 2007; 50 (7): el- 157

19. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA et al. ECS guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation .European Heart Journal 2012, p 3

20. Thygesen K, S. Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Bernard R , Chaitman and Harvey D. Third universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal (2012) 33, 2553-2556

21. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology Eighth Edition 2007 ; 288-95

22. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004; 80:1689-1696.

23. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, Eds. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çeviri editörü: Sağlık Y). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:2192-2205.

24. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.

25. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075

26. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D, Eds. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji (Çeviri editörü: Arslan M). 8. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009:281-345.

27. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, 2005: p.847- 875.
28. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80(6):1678-1688
29. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004; 79:362-371.
30. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function and falls in elderly people. Am J Clin Nutr 2002; 75(4):611-615.
31. Ersöz B. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY, eds. İnsan Biyokimyası Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:467-472.
32. Vanga SR, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. Am J Cardiol 2010; 106 : 798 – 805
33. Lee JH, O' Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? Journal of the American College of Cardiology. 2008 Dec 9;52(24):1949-56
34. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. British Journal of Nutrition (2005), 94, 483–492
35. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25 Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. Arch Intern Med. 2008 Jun 9 ; 168 (11) : 1174 – 80

36. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernandez G, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 2007 Apr 1;99(7):903-5.
37. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2008; 117: 503-511
38. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80(8):841-846.
39. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010; 340:142-147.
40. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):537-540.
41. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: An Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22(6):698-706.
42. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4):1080-1086.
43. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009 Nov;20(11):1807-20
44. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone.* 2002 May;30(5):771-7.
45. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble

GD, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):959-64.

46. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25 – Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009 Jul; 205(1):255-60.

47. Yan Chun LI. Inhibition of renin: an updated review of the development of renin inhibitors. *Curr Opin Investig Drugs.* 2007;8:750–757

48. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O’Keefe JH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011 Jun 1;107(11):1636-8.

49. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD. Plasma 25 – hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007, 49;1063-1069.

50. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007 Feb 20;115(7):846-54.

51. Mattila C, Knekt P, Männistö S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al . Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30(10): 2569-2570.

52. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, et al . Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *American Journal of Clinical Nutrition;* 91:1627–33.

53. Rodriguez G, Starr AZ, Czernuszewicz GZ, Manhas A, Alhariri A,

Willerson JT et al. Determinants of plasma vitamin D levels in patients with acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest.* 2011 Dec;41(12):1299-309.

54. De Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, Michos ED, Sarnak MJ, Siscovick DS. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 19: 1509-1519, 2008

55. Correia LC, Sodré F, Garcia G, Sabino M, Brito M, Kalil F et al. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2013

56. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Feb; 11(1):69-74.

57. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Ritz E, Boehm BO, Grammer TB et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J.* 2010 Jul;31(13):1591-8.

58. Nemerovski CW, Dorsch MP, Simpson RU, Bone HG, Aaronson KD, Bleske BE. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy.* 2009 Jun;29(6):691-708

59. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):416-9.

60. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D Status Is Associated With Arterial Stiffness and Vascular Dysfunction in Healthy Humans. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 5;58(2):186-92

61. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D Deficiency Is Associated With Inflammation-Linked Vascular

Endothelial Dysfunction in Middle-Aged and Older Adults . Hypertension. 2011; 57: 63-69

62. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, van Dam RM. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population based study in older men and women. J Intern Med. 2007 Jun;261(6):558-65

63. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T, et al . Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure in a cross-sectional study in older Chinese men . Journal of Human Hypertension. 2012 Jan;26(1):20-7.

64. Grandi NC, Breitling LP, Hahmann H, Wüsten B, März W, Rothenbacher D, et al . Serum parathyroid hormone and risk of adverse outcomes in patients with stable coronary heart disease. Heart. 2011 Aug;97(15):1215-21

65. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. Circulation. 2009 Jun 2;119(21):2765-71

66. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. J Am Coll Cardiol. 2011 Sep 27;58(14):1433-41.

67. Deo R, Katz R, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Psaty BM, Sarnak MJ et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. Hypertension. 2011 Dec;58(6):1021-8.

68. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2008 Jun 23;168(12):1340-9.

69. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326:469.

