

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE İZLEMDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. SABİRE GÖKALP

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. F. SEDEF TUNAOĞLU

ANKARA
HAZİRAN 2017

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE İZLEMDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. SABİRE GÖKALP

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. F. SEDEF TUNAOĞLU

ANKARA
HAZİRAN 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar gerekli tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli tez hocam sayın Prof. Dr. F. Sedef Tunaoglu'na; tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Arzu Aral'a; asistanlık süresi boyunca eğitimime gösterdikleri büyük katkılardan dolayı tüm değerli hocalarıma; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma; beraber çok şey paylaştığımız tüm hemşire ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, hayatımın her aşamasında sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen canım anneme, babama ve abime, özellikle zorlu asistanlık sürecinde sabrı, hoşgörüsü ve yardımlarıyla sürekli yanımda olan sevgili eşim Dr. Gökhan Gökalp'e teşekkür ederim.

Dr. Sabire GÖKALP

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D Vitamini.....	3
2.1.1. Tarihçesi	3
2.1.2. Yapısal Özellikleri.....	3
2.1.3.Deride Sentezi	4
2.1.4. Besinlerle Alınma, Emilim ve Taşınma	5
2.1.5. Metabolizma	6
2.1.6. Fonksiyonu	7
2.1.7. Kaynaklar	8
2.1.8. Düzey Değerlendirilmesi.....	8
2.1.9. Eksikliği ve Sonuçları.....	9
2.2. D Vitamini Eksikliği ve Türkiye’deki Durum	11

2.3. D Vitamini Eksikliğinin İmmün Sisteme Etkisi.....	12
2.4. D Vitamini Eksikliğinin Kardiyovasküler Sisteme Etkisi	13
2.4.1. Kalp Yetersizliği.....	13
2.4.2. Renin – Anjiotensin – Aldosteron Sistemi	15
2.4.3. Sempatik Sinir Sistemi	15
2.4.4. Konjenital Kalp Hastalıkları.....	16
2.4.5. D Vitamininin Kalp Üzerine Olan Etkisi:	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR	46
8. ÖZET	55
9.SUMMARY	57
10. EKLER.....	59
10.1. Ek 1	59
10.2. Ek 2	63

KISALTMALAR

ADD	: Arka duvar sistolik kalınlığı
ADS	: Arka duvar sistolik kalınlığı
ALP	: Alkalen fosfataz
Ao	:Aort
ASA	: Asetilsalisilat
ASD	: Atrial septal defekt
AVKD	: Atriyoventriküler kanal defekti
BAT	: Büyük arter transpozisyonu
BK	: Beyaz kan hücresi
BKI	: Beden kitle indeksi
DKMP	: Dilate kardiyomiyopati
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
ELISA	: Enzyme linked immunosorbant assay
FK	: Fraksiyonel kısalma
FT	: Fallot tetralojisi
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
IVSD	: İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı
IVSS	: İnterventriküler septum sistolik kalınlığı

KY : Kalp yetersizliği

LV : Sol ventrikül

LVCD : Sol ventrikül sistol sonu apı

LVCS : Sol ventrikül diyastol sonu apı

LVM :Sol ventrikül kütlesi

LVMI : Sol ventrikül kütle indeksi

MPI : Miyokard performans indeksi

MVP : Mitral valv prolapsusu

NYHA : NewYork Hearth Association

OD : Optik dansite

PA : Pulmoner arter

PDA : Patent duktus arteriyozus

PFO : Patent foramen ovale

PLT : Platelet

PTH : Parathormon

RAAS : Renin- anjiotensin- aldosteron sistemi

RV : Sağ ventrikül

TMB : Tetrametilbenzidin

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- alfa

UV : Ultraviyole

VDR : Vitamin D reseptörü

VSD : Ventriküler septal defekt

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Konjenital kalp hastalıklarının sınıflaması	17
Tablo 2. Kalp yetmezliğinde Ross sınıflaması.....	18
Tablo 3. Tüm hastaların yaş ve tanıları	27
Tablo 4. Tüm hastaların kullandığı ilaçlar	28
Tablo 5. Tüm hastaların laboratuvar değerleri.....	29
Tablo 6. Tüm hastaların D vitamini düzeyleri	29
Tablo 7. Araştırmaya alınan hastaların D vitamini düzeyleri	30
Tablo 8. Araştırmaya alınan hastaların tanımlayıcı özellikleri	30
Tablo 9. Araştırmaya alınan hastaların tanıları ve kullandıkları ilaçlar	31
Tablo 10. Tedavi öncesi ve sonrası değerleri.....	32
Tablo 11. IL-10 düzeyinde artış görülen hastaların laboratuvar EKO değerleri.....	33
Tablo 12. Tedavi öncesi ve sonrası EKO ölçümleri.....	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D2, D3 vitamini ve öncüllerinin yapısı	4
Şekil 2. D vitamininin deride sentezi.....	5
Şekil 3. D vitamininin besinlerle alınması ve emilimi.....	6
Şekil 4. D vitamini ve kalsiyum metabolizması ilişkisi.....	10
Şekil 5. Tüm hastaların konjenital kalp hastalığı dağılımı	26

1.GİRİŞ

D vitamini bilinen en eski hormonlardan birisidir. D vitamini eksikliği erişkinlerde ve çocuklarda yaygın olarak görülmektedir. D vitamini eksikliğinin vücutta pek çok soruna yol açtığı bilinmekte; D vitamini yeterli düzeyde olmadığında kardiyak sorunlarda artış görülmektedir. D vitamini etkilerini reseptörleri aracılığı ile göstermektedir. Vitamin D reseptörleri immün sistem hücreleri, epidermal keratinositler, damar düz kası ve kalp miyositlerinde bulunmakta; hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında düzenleyici rol oynamaktadırlar (1).

D vitamini proinflatuar sitokinlerin sentezini azaltırken, antiinflatuar sitokin sentezini artırmakta; konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda artmış proinflatuar sitokin düzeyleri kardiyak inflamasyona ve kalp yetmezliği gelişimine katkıda bulunmaktadır. İnterlökin-10 (IL-10); proinflatuar sitokinleri baskılayan ve düşük düzeyde olduğunda kalp üzerinde olumsuz etkisi gösterilmiş bir antiinflatuar sitokindir (2).

D vitamini eksikliğinde parathormon (PTH) düzeyi artmaktadır. Artmış PTH düzeyleri kalp kası hipertrofisi ve fibrozisi ile ilişkilidir. D vitamini eksikliğinde; proinflatuar sitokinlerin ve PTH düzeyinin artması prognoz üzerinde olumsuz etki göstermektedir (1,4,5).

Konjenital kalp hastalıklı çocukların izlemi, tanı ve tedavi açısından son derece önemlidir ve yaşamsal önem taşır. İzlemler amaca yönelik ve ayrıntılı olarak yapılmaktadır. Ancak izlemde değerlendirilen ayrıntılı ölçümler arasında D vitamini düzeyi yer almamaktadır.

Bu çalışma; kalp ve diğer pek çok sistem üzerine etkili olan D vitamini eksikliğinin konjenital kalp hastalarının izleminde değerlendirilmesi ve izlem protokolleri arasındaki yerinin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

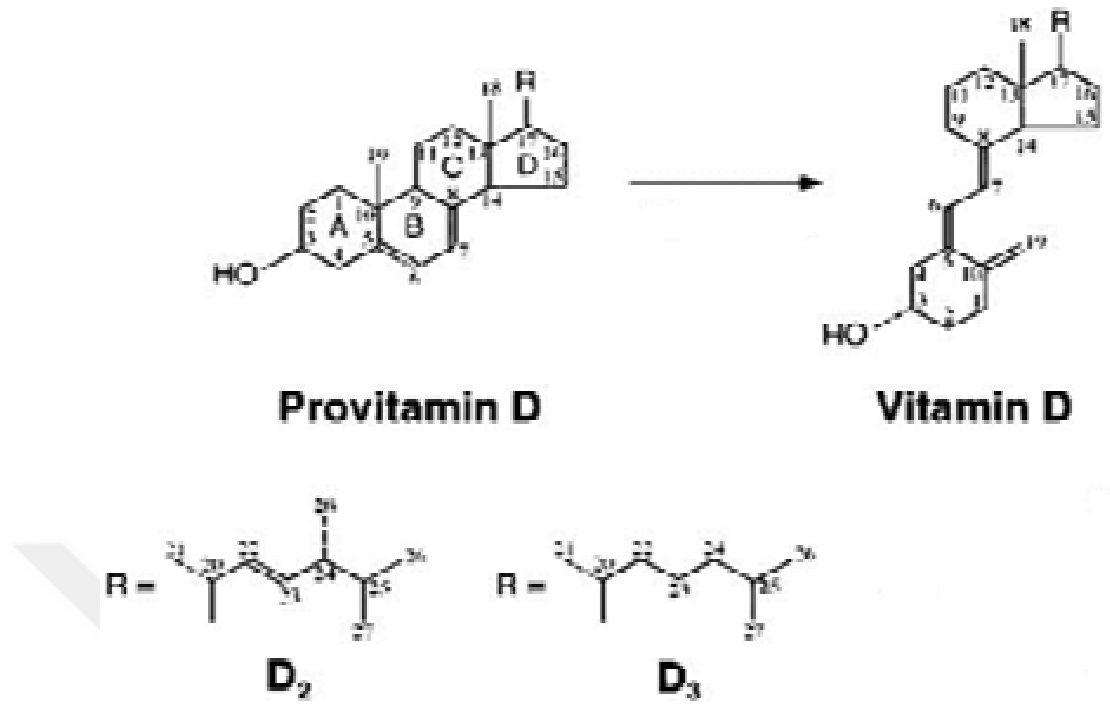
2.1. D Vitamini

2.1.1. Tarihçesi

Sanayi devrimi ile birlikte büyük şehirlerin güneşten yoksun kenar mahallelerinde yaşayan ailelerin çocuklarında ciddi büyüme geriliği, uzun kemiklerin uçlarında genişleme ve bacaklarda eğrileşme gibi ciddi rikets bulguları görülmüştür (10). Riketsin 1800'lü yılların başında sadece diyetle ilgili olduğu sanılırken; 1822 yılında Sniadecki güneş ışığı eksikliğine bağlı olarak rikets sıklığının arttığını, Palm 1889 yılında, endüstrileşen Avrupa ülkelerindeki çocukların az gelişmiş ülkelerde yaşayanlara göre daha riskli olduğunu belirtmiştir (11,12). Huldschinsky 1919'da rikets tedavisinde ultraviole (UV) ışınının yeri ve önemini belirtmiştir (13). McCollum 20. yüzyıl başında D vitamini balık yağında riketsi önleyen ve tedavi eden bir faktör olarak tanımlamıştır (14).

2.1.2. Yapısal Özellikleri

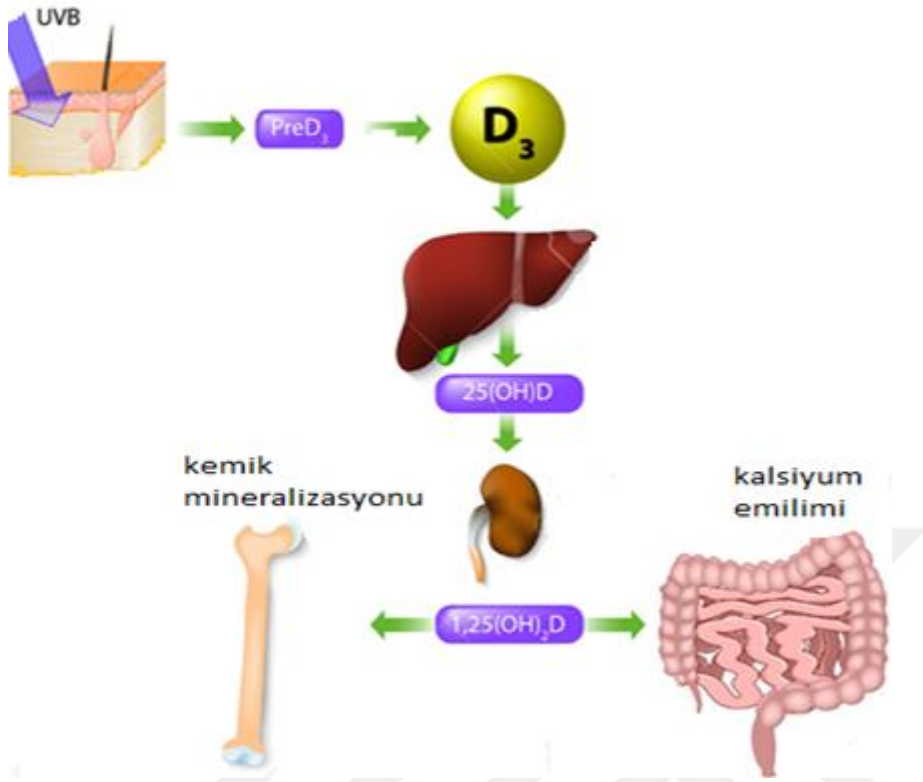
D vitamini besinlerle alınmasının yanı sıra güneş ışığı sayesinde insan vücudunda sentezlenebilmektedir. D vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (D3 vitamini) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (D2 vitamini) olmak üzere iki çeşidi vardır. Ergokalsiferolde C22 ve C23 arasında çift bağ vardır ve C24'te metil grubu bulunur. Kolekalsiferolde C22 ve C23 arasında tek bağ vardır ve C24'te metil grubu bulunmaz. D2'nin daha az potent olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bulgular tartışmalıdır (1,15).



Şekil 1. D2, D3 vitamini ve öncüllerinin yapısı (Ohyama Y, Yamasaki T. Eight cytochrome p450s catalyze vitamin D metabolism. Frontiers in Bioscience 2004,9;3007-3018)(69)

2.1.3.Deride Sentezi

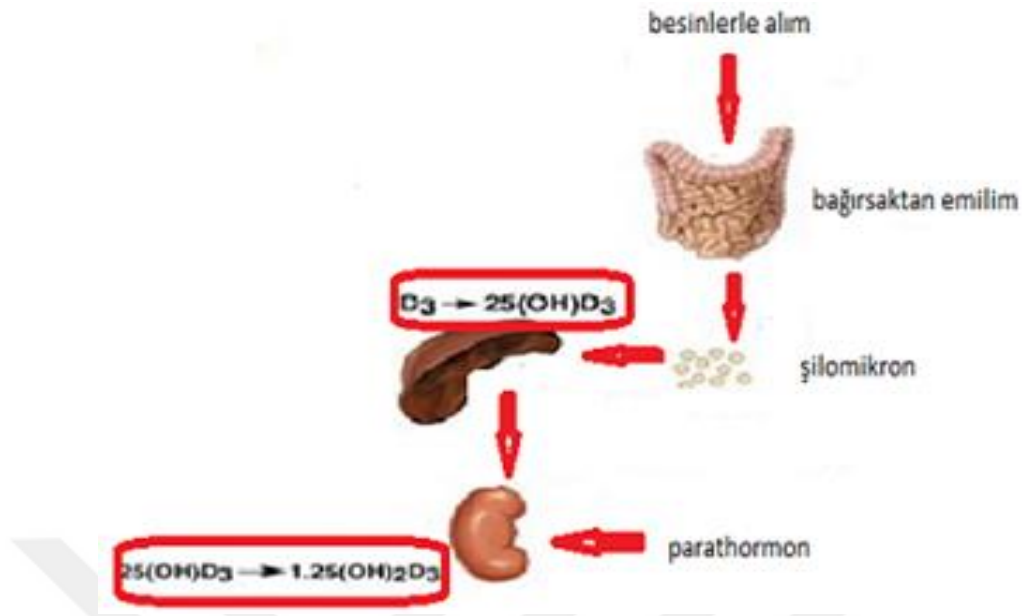
D vitamini deride 280-315 dalga boyu ultraviyole-B (UV-B) ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolün fotolizi ile sentezlenir. Sentezlenen D3 vitamini dermal kapiller yatağa geçer ve D vitamini bağlayan proteine bağlanıp dolaşıma katılır. Bu endojen sentez D vitaminin esas kaynağıdır (1).



Şekil 2. D vitamininin deride sentezi

2.1.4. Besinlerle Alınma, Emilim ve Taşınma

Besinlerle alınan D vitamininin %60-90'ı ince bağırsaktan emilir ve lenfatik sisteme geçerek şilomikron yapısına katılır. D vitamini emilimi, diyetle alınan yağların pankreatik lipaz ve safra asidi salgısını uyarmasına bağlıdır. Sistemik dolaşıma geçen D vitamini kanda D vitamini bağlayan protein ile karaciğere taşınır. Diyetle alınan D vitamini ince bağırsaklarda emilir, atılımı büyük oranda safra ile olurken az miktarda idrarla da atılır (16,17).



Şekil 3. D vitamininin besinlerle alınması ve emilimi

2.1.5. Metabolizma

D vitamini karaciğerde 25-hidroksilaz enzimiyle gerçekleşen hidroksilasyon ile 25-hidroksivitamin D'ye dönüşür. D vitamininin dolaşımında en fazla bulunan formu 25-hidroksivitamin D'dir; dolaşımında D vitamini bağlayan proteine bağlanır ve böbrek tübüllerine gelerek tübül membranından hücre içine taşınıp 1-alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşür (18). D vitamininin biyolojik olarak aktif olan formu 1,25-dihidroksivitamin D; kemik, böbrek, bağırsak, paratiroid bezlerde bulunan vitamin D reseptörüne bağlanarak etki gösterir. 1,25-dihidroksivitamin D ve vitamin D reseptörü, hücre çekirdeğindeki retinoik asit reseptörü ile etkileşir ve DNA üzerinde bulunan D vitamini reseptör bölgesine bağlanır. Bu etkileşim sonucunda bağırsaklardaki kalsiyum kanalları uyarılır; kalsiyum bağlayıcı proteinler sentezlenir ve kalsiyum emilimi artar. Böbrekte sentezlenen 1,25-dihidroksivitamin D düzeyi; parathormon, kalsiyum ve fosfor düzeylerine göre 1-alfahidroksilaz enzimi ile düzenlenir (16,17,19).

D vitamininin hedef dokularında bulunan ve 1,25-dihidroksivitamin D ile regüle edilen 24-hidroksilaz enzimi, vitamin D'yi metabolitlerine dönüştürür ve oluşan metabolitler idrarla atılır (20). 25-hidroksivitamin D'nin plazmada düzeyi yeterli ise adipoz dokuda depolanır ve yarı ömrü yaklaşık 80 gün kadardır (17).

2.1.6. Fonksiyonu

D vitamininin esas fonksiyonu kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemektir. Ayrıca sağlıklı kemik gelişimi için de gerekli olup yeterli miktarda alınmazsa rikets ve osteomalaziye yol açabilir (23,24). Vitamin D'nin diğer etkileri:

- Otoimmün hastalıkların önlenmesi (astım, tip1 diyabet gibi)
- Enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi
- Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi
- Nörofizyolojik gelişim
- Kanserden korunma olarak sıralanabilir.

D vitamini ile ilgili klinik çalışmalar pek çok hücrede bulunan vitamin D reseptörünün (VDR) saptanmasıyla başlamıştır. D vitamini ve VDR; miyositlerde, kalp miyositlerinde, nöronlarda, immün sistem hücrelerinde (T hücreler, makrofajlar, antijen sunan hücreler) ve epidermal keratinositlerde hücre proliferasyonunda ve ayrışmasında düzenleyici rol oynamaktadırlar; ancak etki mekanizmaları net olarak bilinmemektedir (21,22).

2.1.7. Kaynaklar

D vitamini düzeyi oral alım ve UV-B ile deride sentezlenmesiyle belirlenir. D vitamininin deride sentezlenmesi; deriye ulaşan UV-B miktarına, deri pigmentasyon yoğunluğuna, mevsim ve coğrafyaya bağlı olarak değişir (25-27). İngiltere’de yapılan bir çalışma; 400 İU olan günlük ihtiyacın öğle saatinde yaklaşık bir saat süreyle el ve yüze ulaşan güneş ışığı sayesinde eritem riski olmadan sentezlenebildiğini, 1000 İÜ ye kadar olan artmış ihtiyaçların yine aynı şekilde fakat daha fazla vücut bölgesine güneş ışığı ulaşırsa sentezlenebildiğini göstermiştir (28).

Diyetsel D vitamini kaynakları; yağlı balıklar, yumurta ve mantar olarak sıralanabilir (29,30). Bazı Avrupa ülkelerinde süt, margarin, meyve suyu gibi besinlerin içinde ek D vitamini bulunmaktadır. İnfant mamalarında 40-100 IU, devam mamalarında 40-120 IUD vitamini bulunması önerilmektedir (28). Tüm Avrupa ülkeleri infant döneminde düzenli D vitamini desteği verilmesi konusunda hemfikirdir (30).

2.1.8. Düzey Değerlendirilmesi

1,25-dihidroksivitamin D düzeyi, D vitamininin derideki sentezi ve vitamin alımını değerlendirmek için uygun bir ölçüt değildir. 1,25-dihidroksivitamin D düzeyinin serum yarılanma ömrü kısadır ve oral D vitamini alımından bağımsız olarak parathormonla düzenlenir. 1,25-dihidroksivitamin D ince bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, kemikten kalsiyumu mobilize eder ve distal renal tübüllerden kalsiyum reabsorbsiyonunu artırarak serum kalsiyum ve fosfor düzeyini artırır. Artmış kalsiyum ve fosfor düzeyleri parathormonu baskılar. D vitamini eksikliğinde sekonder hiperparatiroidizmin sonucu olarak 1,25 dihidroksivitamin D serum düzeyi normal

olabilir (33-35). Bu nedenle 25 hidroksivitamin D düzeyi değerlendirilir. 25 hidroksivitamin D serum konsantrasyonu:

- 20 ug/L'nin altında ise vitamin D eksikliği
- 20-29 ug/L arasında ise vitamin D yetersizliği
- 30 ug/L'nin üstündeyse yeterli düzeyde olarak tanımlanır.

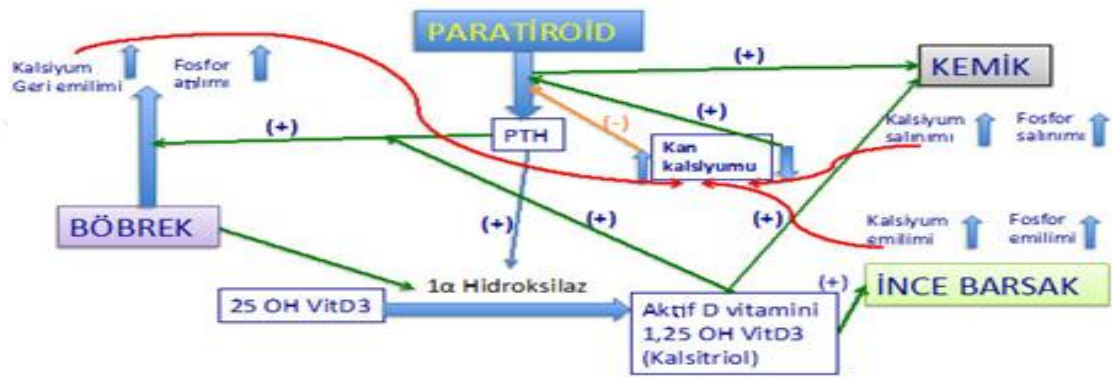
D vitamini eksikliği ile ilişkili başlıca durumlar:

- Koyu deri rengi
- Yetersiz güneş ışığı alımı
- Vücudun tamamını kapatan kıyafetler
- Obesite
- Kronik karaciğer hastalığı
- Kronik bağırsak hastalığı
- Kronik böbrek hastalığı
- Sistemik steroid kullanımı

2.1.9. Eksikliği ve Sonuçları

Çocuklarda besinsel D vitamini eksikliğinin en önemli sonucu rikets olarak bilinmektedir. Rikets, epifizyal füzyon gerçekleşmeden önce D vitamini, kalsiyum ve fosfor eksikliğine bağlı olarak büyüme plağının yetersiz mineralizasyonu nedeniyle

kemik mineral içeriğinin azaldığı metabolik bir kemik hastalığıdır (36). Besinsel D vitamini eksikliğine bağlı olarak önce 25-hidroksivitamin D düzeyi düşer ve bununla birlikte bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi azalır. Serum kalsiyum düzeyindeki düşüş parathormon sekresyonunu uyarır. Parathormon proksimal ve distal tübüllerden kalsiyum emilimini artırır (16).



Şekil 4. D vitamini ve kalsiyum metabolizması ilişkisi

D vitamininin infant ve çocuklarda kemik sağlığı için ne kadar önemli olduğu bilinmektedir; vücutta pek çok sistemi etkilediği de gösterilmiştir. İnfantil dönemdeki D vitamini desteği rikets ve osteomalaziye önlemektedir. D vitamini eksikliği olan çocuklara verilen vitamin desteği kemik mineral yoğunluğunu artırmaktadır. D vitamini eksikliği olan çocuklarda, gecikmiş motor gelişim, kaslarda hipotoni ve güçsüzlük görülür (6,16,37). Pek çok çalışmada D vitamini eksikliği olan çocuklarda enfeksiyöz hastalıkların sıklığının arttığı gösterilmiştir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada D vitamini yetersizliği olan yenidoğanlarda alt solunum yolu enfeksiyonu riskinin arttığı; Japonya’da yapılan bir çalışmada ise 334 okul çağı çocuğuna kış ayları boyunca D vitamini desteği verilip influenza A enfeksiyonu sıklığının D vitamini desteği ile azaldığı gösterilmiştir (1,38,39). Başka bir çalışmada; 1-36 aylık tekrarlayan pnömoni

nedeniyle antibiyoterapi alan 453 çocuğa oral tek sefer yüksek doz (100.000 IU) vitamin D3 verilmiş ve hastalarda pnömoni sıklığının azaldığı belirtilmiştir (40).

D vitamini desteği verilen çocuklarda astım gibi alerjik hastalıkların riskinin azaldığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (39,41).

İmmünolojik ve hayvansal çalışmalara göre D vitamini desteğinin tip 1 diyabet insidansını azaltabileceği gösterilmiştir (43). Finlandiya’da yapılan 12,055 gebe kadının katıldığı kohort çalışması; diyetle günlük 2000 IU D vitamini desteği almanın tip 1 diyabet riskini azalttığını göstermiştir. Çocuklarda D vitamini desteği alanlarda tip 1 diyabet riskinin almayanlara göre az olduğu gösterilmiştir (44). Yüksek doz D vitamininin çocuklarda artan tip 1 diyabet insidansını azalttığına dair çalışma bulunmaktadır (47).

2.2. D Vitamini Eksikliği ve Türkiye’deki Durum

Sağlık bakanlığı 2005 yılında ‘D vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması’ projesini başlatmıştır. 0-12 ay arası her bebeğe koruma amacıyla 1 yıl süreyle 400 IU/gün (3 damla/gün) D vitamini başlanmaktadır. Ülkemizde D vitamini eksikliği ve yetersizliğini gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ankara’da 1-16 yaş arasındaki 849 çocukta D vitamini düzeyleri bakılmış, %8 oranında D vitamini eksikliği ve %25 oranında da D vitamini yetersizliği; başka bir çalışmada ise 1-16 yaş arası 440 çocukta bakılan vitamin D düzeyleri incelenmiş; %25 oranında D vitamini eksikliği ve % 15 oranında D vitamini yetersizliği saptanmıştır (8,9). Hatun Ş. ve arkadaşlarının 13-17 yaş arası 89 adölesan kız çocukta yaptıkları çalışma sonucu; %43,8 D vitamini yetersizliği ve %21,3 D vitamini eksikliği gösterilmiştir (48). İzmir’de

yapılan bir çalışmada da adölesan yaş grubunda kış mevsimi bitiminde D vitamini düzeyleri bakılmış; sosyoekonomik düzeyi yüksek olan bölgede %15 ve sosyoekonomik düzeyi düşük bölgede %59 oranında D vitamini yetersizliği saptanmıştır. Çalışmalara göre, ülkemizde tüm yaş gruplarının D vitamini yetersizliği açısından risk taşıdığı görülmektedir (7).

2.3. D Vitamini Eksikliğinin İmmün Sisteme Etkisi

Konjenital kalp hastalıkları çocuklarda kalp yetersizliğinin başlıca nedenlerinden biridir. Kalp yetersizliğinin oluşum mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Son yıllarda kalp yetersizliğinin izole bir hemodinamik bozukluk olmadığı; nörohümorale aşırı aktivasyon ve proinflatuar sitokinlerin artışı ile giden daha kompleks bir süreç olduğu anlaşılmıştır (49-51). Bu süreçte proinflatuar sitokinlerden özellikle tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) rol oynamaktadır. Artmış TNF- α ve IL-6 düzeylerinin kalp yetersizliği olan hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50,52). Kalp yetersizliğinin ilerlemesinde TNF-alfanın etkisinin gösterilmesi durumunda buna yönelik tedavi yaklaşımlarının gündeme gelebileceği bildirilmektedir (53,54). D vitamininin TNF-alfa salınımını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (55). Diğer yandan D vitamininin antiinflatuar bir sitokin olan interlökin-10 (IL-10) sentezini ve IL-10 reseptör ekspresyonunu artırdığı; yüksek serum D vitamini düzeylerinin artmış serum IL-10 konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). IL-10; proinflatuar sitokinlerin sentezini baskılaması ve kalp üzerinde olumlu etkileri olması nedeniyle önemli bir antiinflatuar sitokindir (57,58). Schleithoff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

konjestif kalp yetersizliği olan hastalara verilen D vitamini desteği ile hastaların sitokin profillerinde düzelme olduğu gösterilmiştir. Hastalığın ilerleyici oluşunun proinflatuar sitokinlerle ilişkili olduğu gösterilen kalp yetersizliği gibi hastalıklarda, sitokinlerle ilgili tedavinin gündeme gelebileceği vurgulanmıştır (49). Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda artmış proinflatuar sitokin düzeyleri kalp yetersizliği gelişimine katkıda bulunmaktadır. D vitamini eksikliğinde proinflatuar sitokinlerin düzeyinin artması ve antiinflatuar sitokinlerin düzeyinin azalması prognozu kötüleştirmektedir. Yapılan bir çalışmada 80 tane konjestif kalp yetersizliği olan çocuk iki grup olarak ayrılmış; birinci gruptaki 42 hastaya oral D vitamini tedavisi, ikinci gruptaki 38 hastaya plasebo verilmiştir. Oniki hafta süreyle verilen D vitamini tedavisinin ardından hastalar değerlendirildiklerinde; birinci grupta IL-10 düzeyinde artma ve IL-6 ve TNF-alfa düzeyinde azalma görülmüş; D vitamininin konjestif kalp yetersizliğinde antiinflatuar ajan olarak oldukça yararlı olduğu belirtilmiş; D vitamininin sitokin profilini dengelemede yararlı ve prognozu iyileştirici etkisinden dolayı kalp yetmezliği tedavisinde yer alması gerektiği öne sürülmüştür (2,3).

2.4. D Vitamini Eksikliğinin Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

2.4.1. Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği (KY) kalbin yapısal veya fonksiyonel hastalıklarından kaynaklanan, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kan pompalayamaması sonucu oluşan, sistemik ve pulmoner konjesyon ile karakterize klinik bir durumdur (59). Çocuklarda kalp yetersizliği, nörohormonal ve moleküler bozuklukların eşlik ettiği ödem, solunum sıkıntısı, büyüme geriliği, egzersiz intoleransı

gibi karakteristik semptom ve bulgulara neden olan vasküler ve vasküler olmayan patolojiler nedeniyle ortaya çıkan ilerleyici bir klinik ve patofizyolojik süreç olarak tanımlanabilir. Kalp yetersizliğinin erken evrelerinde normal metabolik fonksiyonların devam etmesi için çeşitli kompensatuar mekanizmalar devreye girmekte ve bu mekanizmaların etkisiz olması durumunda ciddi klinik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Kalp, dolum hacmi ile doğru orantılı ve kendisine karşı oluşan direnç ile ters orantılı olarak çalışan bir pompadır. Soldan sağa şant veya kapak yetmezliği gibi hastalıklar volüm yükü artışına; aort stenozu, pulmoner stenoz ve aort koarktasyonu gibi hastalıklar basınç yükü artışına yol açarlar (60).

Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının çarpımı ile hesaplanır. Atım hacmini; art yük (basınç işi), ön yük (hacim işi) ve kontraktilite (miyokard fonksiyonu) belirler. Bu ölçütlerdeki herhangi bir değişiklik dokulara oksijen taşınmasını değiştirebilir. Kalp hızını değiştiren bradiaritmi ve taşiaritmiler, ventriküler dolum için diyastolik zaman aralığını kısalttığından kalp debisini bozabilir. Ayrıca kanın oksijen taşıma kapasitesindeki değişiklikler (anemi ve hipoksemi gibi) sistemik oksijen transportunu azaltabilir (60). Azalmış kalp debisi, hipotansiyon ve hipoperfüzyon nedeniyle azalmış mekanoreseptör uyarısı aracılığıyla bazı nörohormonal ve hücrel adaptif mekanizmaların devreye girmesine neden olur. Bu kompensatuar mekanizmaların başlangıçta kardiyovasküler dengeyi korumaya yönelik faydalı etkileri vardır; ancak uzun süreli uyarılar miyokard fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (59). Kalp yetmezliğinde devreye giren başlıca nörohümorale mekanizmalar:

- ✓ Sempatik sinir sistemi
- ✓ Renin-angiotensin- aldosteron sistemi(RAAS)

2.4.2. Renin – Anjiotensin – Aldosteron Sistemi

RAAS aktivasyonu kalp yetersizliğinin önemli kompensatuar mekanizmalarından biridir. Renal hipoperfüzyon, renal tuz ve su tutulumunu uyararak dolaşımdaki kan hacmini (ön yük) artırır. Böbrek tarafından salgılanan renin, anjiotensin I salınımına neden olur. Anjiotensin I çok güçlü bir vazokonstriktör olan anjiotensin II'ye dönüştürülür. Bu etki kan basıncını ve sistemik vasküler direnci (art yük) artırır. Anjiotensin II, aldosteron salgılanmasını artırarak renal tübüllerden daha fazla su ve tuz tutulmasına yol açar. Anjiotensin II ayrıca vazokonstriksiyon ile vasküler düz kaslarda trofik yanıt ve miyokardiyal hipertrofiye neden olmaktadır. Anjiotensin II aynı zamanda miyokardiyal fibrozisi artırıcı etkiye sahiptir. Duvar gerginliğini normale döndürmek için ortaya çıkan hipertrofik yanıtın düzenleyici bir rolü olmasına karşın anjiotensin II fibrozisi başlatarak ve ventrikül kompliyansını değiştirerek KY'de olumsuz yönde etki gösterir (59).

Özet olarak; RAAS aktivasyonu hem ön yükü hem de ard yükü artırır. Salınan anjiotensin II hipertrofi ve fibroze yol açar. Kalp yetmezliğinin kompensatuar mekanizması olmasına karşın süregelen yan etkilerinin sonucu olarak kalp yetmezliği üzerine olumsuz etkiler görülmektedir.

2.4.3. Sempatik Sinir Sistemi

Kalp debisini arttıran önemli kompensatuar mekanizmalardan bir diğeri dolaşan epinefrinin ve norepinefrinin salınımına ikincil oluşan sempatik tonus artışıdır. Dolaşımdaki katekolaminler ve kalpteki beta-adrenerjik reseptörlerin uyarılması; kalp hızını ve kontraktilesini artırır. Bu mekanizmaların sonucu olarak kalp debisinin yaşamsal organlara dağılımı yeniden düzenlenir. Kalp, beyin ve böbrek gibi organların

kanlanması artarken cilt ve iskelet sistemlerinin kanlanması azalır. Başlangıçta kalp debisini arttırmaya yönelik kompanzasyon amaçlı olan bu mekanizma kan basıncını devam ettirmede yararlıdır. Ancak sempatik tonus artışı renin salgılanmasını arttırarak RAAS aktivasyonuna neden olur; böylelikle sodyum ve su tutulumunu daha da arttırır. Sistemik vasküler dirençte artış kalbin yükünde artışa ve sonuç olarak kalp debisinde düşmeye neden olur. Giderek düşen kalp debisine bağlı olarak böbrek perfüzyonu bozulur ve renin salınımı artarak daha çok sodyum ve su tutulup daha çok konjesyon gelişir. Böylece gittikçe kötüleşen bir kısır döngü ortaya çıkar. Kalbin devamlı olarak sempatik sinir sistemi tarafından uyarılması sonucunda miyokard oksijen ihtiyacı artar. Kas kasılması ve gevşemesinde düzensizlik ortaya çıkabilir. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması ile kontraktıl proteinlerin sentezi inhibe olur. Aritmiler ve mitokondriyal oksidasyon bozukluğu açısından risk artar.

2.4.4. Konjenital Kalp Hastalıkları

Konjenital kalp hastalıkları intrauterin dönemde kardiyovasküler sistemin gelişimindeki herhangi bir anormallik sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Konjenital kalp hastalıklarının sıklığı 1000 canlı doğumda 5-8 arasında değişmektedir. Bu oran ölü doğumlarda, abortuslarda ve prematürelde daha yüksektir. Doğuştan kalp hastalıklarının bazılarının görülme sıklığı cinsiyete göre değişmektedir. Özellikle kompleks siyanotik konjenital kalp hastalıkları erkeklerde daha sık görülmektedir. Konjenital kalp hastalıklarının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi ile multifaktöriyel olarak geliştiği düşünülmektedir. Konjenital kalp hastalıklarının ortaya çıkmasında gebelikte kullanılan ilaçlar (valproat, lityum gibi), gebelikte geçirilen enfeksiyonlar (rubella gibi) ve annenin varolan

hastalıkları (diyabet gibi) başlıca nedenler olarak sıralanabilir. Konjenital kalp hastalıkları siyanozun varlığına göre iki gruba; gruplar da hemodinamik özelliklerine göre alt gruplara ayrılır (74).

Tablo 1. Konjenital kalp hastalıklarının sınıflaması

Asiyanotik	Siyanotik
Soldan Sağa Şanlı • Ventriküler septal defekt • Atriyal septal defekt • Patent duktus arteriyozus	Pulmoner Kan Akımı Azalmış • Fallot tetralojisi • Pulmoner atrezi • Triküspi tatrezisi • Pulmone stenoz ile birlikte büyük arter transpozisyonu •
Obstrüktif Lezyonlar • Aort stenozu • Aort koarktasyonu • Pulmoner stenoz	Pulmoner Kan Akımı Artmış • Büyük arter transpozisyonu • Trunkus arteriyozus • Tek ventrikül

‘New York Heart Association’ (NYHA) sınıflaması erişkin kalp yetmezliğinin sınıflamasında yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak çocuklar için uygulanabilirliği kısıtlıdır. Ross sınıflaması süt çocuklarında ve erken çocukluk döneminde kalp yetmezliğini derecelendirmek için geliştirilmiştir ve çocuklardaki kalp yetmezliğini derecelendirmede ana yöntem olarak kabul edilmiştir (Tablo 3) (74).

Tablo 2. Kalp yetmezliğinde Ross sınıflaması

Sınıf I	Aseptomatik
Sınıf II	Süt çocuklarında beslenme ile hafif takipne veya terleme, daha büyük çocuklarda ise egzersiz ile dispne
Sınıf III	Süt çocuklarında beslenme ile belirgin takipne veya terleme, kalp yetmezliğine bağlı olarak uzamış beslenme zamanı ve büyüme geriliği. Daha büyük çocuklarda egzersiz ile belirgin dispne
Sınıf IV	İstirahat halinde dahi terleme, takipne, retraksiyonların varlığı

2.4.5. D Vitamininin Kalp Üzerine Olan Etkisi:

Önceleri sadece kemik üzerine etkili olduğu bilinen D vitamininin günümüzde kardiyovasküler sistem dahil pek çok organ ve dokunun çalışması üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Vitamin D reseptörleri (VDR) miyositler, kardiyomiyositler, pankreas beta hücreleri, nöronlar, immün sistem hücreleri ve osteoblastlar dahil pek çok hücrede yaygın olarak bulunmaktadır. D vitamini eksikliği kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. D vitamini eksikliğinin hipertansiyon, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetersizliği için predispozan faktör olduğu öne sürülmüştür (71).

D vitamini eksikliği RAAS aktivasyonu sonucu sol ventrikül ve vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye yol açar (71). D vitamini eksikliği durumunda parathormon düzeyi artar ve sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Diğer yandan D vitamini eksikliğinde intestinal kalsiyum Emilimi de azalır. Azalan serum kalsiyum seviyesi parathormon salınımını tetikler. Bu sayede kemikten kalsiyum mobilizasyonu ve renal tübüllerden kalsiyum Emilimi sağlanarak serum kalsiyum seviyesi düzeltilmeye çalışılır. Yüksek parathormon düzeyleri kan basıncında ve miyokardiyal kontraktilitede artışla ilişkilidir. Bu nedenle hem sol ventrikülde hem de vasküler düz kaslarda hipertrofi, apoptoz ve fibrozise neden olur. D vitamini eksikliği ve/veya artmış parathormon düzeyleri; özellikle orta veya ağır kronik böbrek hastalarında kalp kapaklarında, mitral anulusta ve miyokardda kalsifikasyona yol açmaktadır (72).

Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliği ve parathormon düzeyinin artmasının prognozu kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar vardır (4). Shedeed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 80 tane konjestif kalp yetmezliği olan çocuk iki grup olarak ayrılmış; birinci gruptaki 42 hastaya oral D vitamini tedavisi, ikinci gruptaki 38 hastaya plasebo verilmiş; 12 hafta D vitamini tedavisinin ardından hastalar değerlendirildiklerinde birinci grupta kalp yetmezliği skorunda iyileşme, miyokard performansında artma, IL-10 düzeyinde artma, parathormon, IL-6 ve TNF-alfa düzeyinde azalma görülmüştür (2). Bu çalışmada D vitamininin konjestif kalp yetmezliğinde antiinflamatuvar ajan olarak oldukça yararlı olduğu; sitokin profilini dengelemede yararlı olması ve prognozu iyileştirici etkisinden dolayı kalp yetmezliği tedavisinde yer alması gerektiği öne sürülmüştür (3). Başka bir çalışmada D vitamini düzeyi <10 ng/ml olan 115 tane pulmoner hipertansiyonlu ve D vitamini düzeyi normal olan 117 tane pulmoner hipertansiyonlu hasta değerlendirilmiş; D vitamini eksikliği

olan grupta pulmoner arter basıncı (PAB) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin damar düz kası ve kardiyak sistem üzerine olumsuz etkisi olduğu öne sürülmektedir (4). Günümüzde D vitamininin etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte vücuttaki fonksiyonları da ayrıntılı olarak incelenebilmektedir. Pek çok sistem üzerine etkili olan D vitamininin klinik olarak çeşitli hastalıkların etyolojisinde yer aldığı görülmüştür. D vitamini eksikliğinde sitokin dengesinin bozulması, proinflamatuvar etkinliğin artması, parathormon düzeyinin artışı ve RAAS aktivasyonu ile kardiyovasküler sistemde olumsuz etkiler görülmektedir.

Gazi Üniversitesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında konjenital kalp hastalığı olan çocuklar ayrıntılı olarak izlenmektedir. İzlem amacı; işlem ya da operasyon uygulansa bile primer hastalığın kalp yetmezliğine yol açmasını engellemek; hastaların fiziksel ve mental gelişimlerinin yaşitlarının sınırlarında olmasını sağlamaktır.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında konjenital kalp hastalığı tanısı ile izlenen çocuklarda D vitamini ve etkilediği diğer ölçütler (parathormon, IL-10, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri) bakılıp; hastaların kalp yetmezliği skorları ve ekokardiyografik bulguları değerlendirilmiştir. D vitamini düzeyi eksik/yetersiz olan hastalara D vitamini tedavisi verilmiş; üç aylık tedavi sonrası ekokardiyografik incelemeleri ve laboratuvar tetkikleri tekrarlanmıştır. D vitamini, kalp yetmezliği skoru, ekokardiyografi bulguları ve IL-10 düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında konjenital kalp hastalığı nedeniyle izlenen ve Nisan 2016-Ocak 2017 arasında kontrol amaçlı polikliniğe başvuran 77 hastayı kapsamaktadır. Ebeveynlere Ek 1'deki bilgilendirme formu okutulup onam alınmıştır.

Başvuru sırasında hastaların almakta oldukları tedaviler, beslenme şekilleri ve D vitamini profilaksisi alma durumları sorgulanmıştır.

Hastaların fizik muayeneleri aynı çocuk sağlığı ve hastalıkları araştırma görevlisi tarafından yapıp, kalp yetmezliği Ross skorları değerlendirilmiştir.

Hastalardan 5 ml kan örneği alınmıştır. Vakumlu tüplere alınan kan örnekleri 5000 rpm'de 5 dk santrifüj edilmiştir. Lipemik ve hemolizli serumlar çalışmaya alınmamıştır. Aynı gün içerisinde tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25 hidroksivitamin D ve parathormon düzeyleri çalışılmıştır.

Çalışma tarihine kadar -80 °C'de saklanan kan örneklerinden IL-10 ölçümleri için kullanıma hazır ticari ELISA kitleri kullanılmıştır (Human IL-10 ELISA, Lot No. 74743547A, Kat. No. KHC0101; Invitrogen, ThermoFisherScientific, ABD). Monoklonal anti-IL-10 antikorları ile kaplı her bir çukura önce inkübasyon solüsyonu ile birlikte eşit miktarda kontrol veya serum örnekleri eklenip ardından üretici firmanın önerdiği 2 saatlik inkübasyon süresinin sonunda plaklar otomatik ELISA yıkayıcı (Columbus Plus, Tecan, Tecan Austria GmbH, Grödig, Avusturya) aracılığı ile yıkanmıştır. Çukurlara anti-interlökin biotin-konjugat ilave edilip plak yeniden 2 saat inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda tekrar yıkanan tüm çukurlara Straptavidin-HRP ilave edilmiş ve plak 30 dakika inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda yeniden yıkanan

çukurlara uygun miktarlarda kromojen substrat (tetra metil benzidin, TMB) eklenmiştir. Plak, karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra, reaksiyon 100 µl/çukur asidik durdurucu solüsyonla (1M fosforik asit) durdurulmuş ve oluşan renk değişikliklerine bağlı optik dansiteler (OD) 450/620 nm’lik filtre kullanılarak otomatik ELISA okuyucusunda (Sunrise Remote/Touch Screen, TecanAustria GmbH, Grödig, Avusturya) spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. IL-10 ELISA kiti için ticari firma tarafından belirlenen sensitivite değerleri <1 pg/ml olup konsantrasyonlar, miktarı bilinen standartlardan elde edilen OD değerlerinden yararlanılarak örneklerle ait OD değerlerine regresyon-korelasyon analizi uygulanması ile hesaplanmıştır. Ölçümler sonucunda IL-10 için $R^2=0,9936$ olarak saptanmıştır.

Ekokardiyografik incelemeleri General Electric Medical Systems firmasının (ABD) Vivid E9 EKO cihazı ile 3,5-5MHz’lik prob kullanılarak aynı Çocuk Kardiyoloji öğretim üyesi tarafından yapılmıştır. Ölçümlerde subkostal, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört boşluk, beş boşluk ve suprasternal pozisyonlarda görüntüler alınarak M-mod, 2-boyutlu, renkli Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik incelemeler ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, sağ ve sol ventrikül doku miyokard performans indeksleri (MPI) değerlendirilmiştir. Sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül kütle indeksleri ölçülmüş ve Z skorları belirlenmiştir. Sol ventrikül kütlesi (SVK) Devereux ve Reishek formülü ile hesaplanmıştır:

$$\text{Sol ventrikül kütlesi (gr)} = 1,04 \times [(SVDSC + IVSK + PDK)]^3 - 13,6$$

(SVDSC: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, PDK: Arka duvar kalınlığı)

Sol ventrikül kütle indeksi (SVKI) = (SVK / vücut yüzey alanı) formülü ile hesaplanmıştır. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerilerine uygun olarak yapılmıştır (73).

25 hidroksivitamin D serum konsantrasyonu:

- 20 ug/Lnin altında ise vitamin D eksikliği
- 20-29 ug/L arasında ise vitamin D yetersizliği
- 30 ug/L ve üstüdeyse yeterli düzeyde olarak tanımlanmıştır (75).

D vitamini düzeyi eksik/yetersiz olan hastalara D vitamini tedavisi verilmiştir. Tedavi planı şu şekilde yapılmıştır:

- 25 hidroksivitamin D düzeyi 20 ug/L altında olan çocuklarda 2000 IU/gün veya haftada bir kez 50.000 IU D vitamini 6 hafta süreyle verilmiştir. Ardından 400-1000 IU devam edilmiştir.
- 25 hidroksivitamin D düzeyi 20 ng/ml - 30ng/ml arasında olan bireylerde 800-1000 IU/gün D vitamini verilmiştir (75).

Tedavi sonrası kalp yetmezliği skorları, ekokardiyografik incelemeler, IL-10, D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri tekrar incelenmiştir.

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.03.2016 tarihli oturumunda alınan onay ile yürütülmüştür (Onay No: 152).

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22,0 (SPSS Inc, Chicago, IL)"aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı

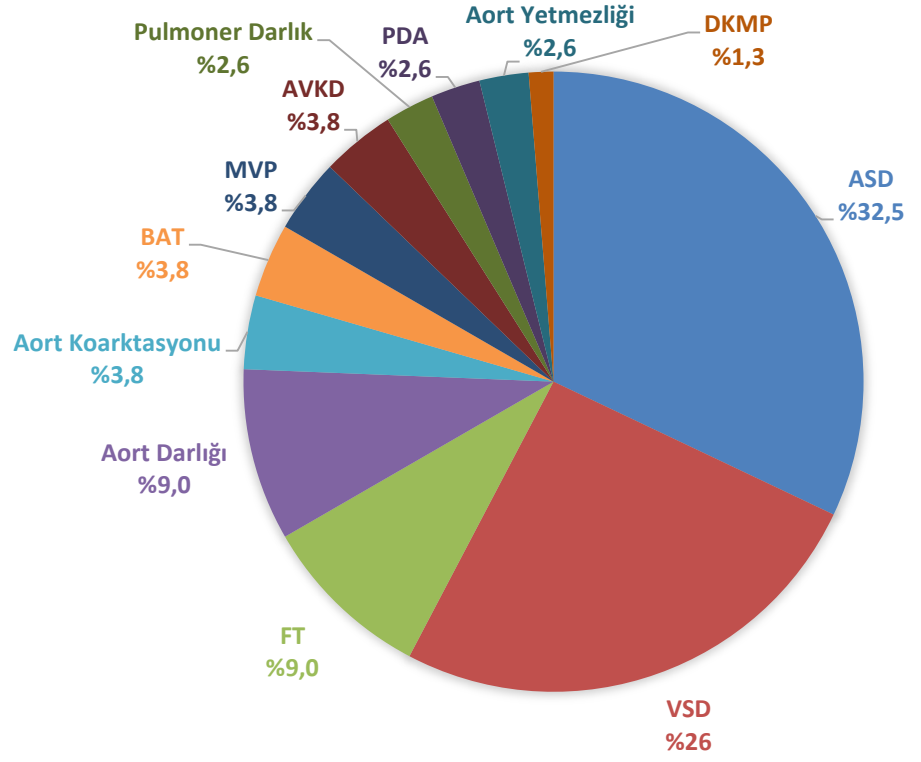
istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımlı grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Eşleştirilmiş Örneklem T Testi, uymadığı saptanan değişkenler için ise Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında; Gazi Üniversitesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında konjenital kalp hastalığı tanısıyla izlenen toplam 77 hasta incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması $105,5 \pm 59,4$, ortancası 105 (min:3-maks:228) ay olup %54,5'i (n=42) kız, %45,5'i (n=35) ise erkektir (Tablo 3).

Hastaların tanıları sırasıyla atriyal septal defekt (ASD) %32,5 (n=25), ventriküler septal defekt (VSD) %26 (n=20), Fallot tetralojisi (FT) %9,1 (n=7) ve aort darlığı %9,1 (n=7) olup en az rastlanan konjenital kalp hastalığı tanısı ise %1,3 (n=1) ile dilate kardiyomiyopati (DKMP) olmuştur (Tablo 3, Şekil 5).

İncelenen 77 hastanın 34'ü düzenli olarak ilaç kullanmaktadır. Kullanılan ilaçlar sırasıyla enalapril %70,5 (n=24), digoksin %26,4 (n=9), furosemid %14,7 (n=5) ve asetilsalisilat (ASA) %11,7 (n=4) olup, en az kullanılan ilaçlar %2,9 (n=1) ile deposilin, B12 vitamini, sildenafil, iloprost ve varfarin olmuştur (Tablo 4).



Şekil 5. Tüm hastaların konjenital kalp hastalığı dağılımı

Araştırma kapsamında incelenen 77 hastanın yaşları ve tanıları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Tüm hastaların yaş ve tanıları

(n=77)	
Yaş (ay)	$\bar{X} \pm S$ (alt-üst) 106,2 $\pm$ 59,0 (6-228)
Cinsiyet	n (%)
Kız	42 (54,6)
Erkek	35 (45,5)
Tanılar	n (%)
ASD	25 (32,5)
VSD	20 (26,0)
FallotTetralojisi	7 (9,1)
Aort Darlığı	7 (9,1)
Aort Koarktasyonu	3 (3,9)
Büyük Damar Transpozisyonu	3 (3,9)
MVP	3 (3,9)
AVKD	3 (3,9)
Pulmoner Darlık	2 (2,6)
PDA	2 (2,6)
Aort Yetmezliği	2 (2,6)
DKMP	1 (1,3)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma, ASD: Atrial septal defekt, VSD: Ventriküler septal defekt, MVP: Mitral valv prolapsusu, AVKD: Atriyoventriküler kanal defekti, PDA: Patent duktus arteriyozus, DKMP: Dilate kardiyomiyopati.

Araştırma kapsamında incelenen 77 hastanın kullandığı ilaçlar Tablo 4'te sunulmuştur

Tablo 4. Tüm hastaların kullandığı ilaçlar

Kullanılan İlaçlar (n=34)*	n (%)
Enalapril	24 (70,5)
Digoksin	9 (26,4)
Furosemid	5 (14,7)
Asetilsalisilat	4 (11,7)
Spironolakton	3 (8,8)
Polivit	2 (5,8)
Enoksaparin	2 (5,8)
Deposilin	1 (2,9)
B12 vitamini	1 (2,9)
Sildenafil	1 (2,9)
İloprost	1 (2,9)
Warfarin	1 (2,9)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma

*İlaç kullanan hasta sayısı 34'tür. Birden fazla ilaç kullanan hasta vardır, yüzdelere hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır

Hastaların kan değerleri ortalama (min-maks) olarak: D vitamini $19,6 \pm 10,9$ (6,8-77,0) ug/L, PTH $45,6 \pm 30,1$ (9,5-148)pg/ml, kalsiyum $11,0 \pm 10,7$ (8,7-103) mg/dl, fosfor $4,8 \pm 0,7$ (3,4-7,0) mg/dl, alkalen fosfataz (ALP) $213,9 \pm 81,5$ (45-478) U/L, hemoglobin $12,3 \pm 1,7$ (3,8-16,0) g/dl, beyaz küre sayısı (BK) $8059,6 \pm 2419,6$ (4180-17900) / μ L ve platelet sayısı (PLT) $292562,3 \pm 86090,7$ (86000-605000) / μ L olmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm hastaların laboratuvar değerleri

	N	$\bar{X} \pm S$ (min-max)
D vitamini (ug/L)	77	19,6 $\pm$ 10,9 (6,8-77)
PTH (pg/ml)	77	45,6 $\pm$ 30,1 (9,5-148)
Kalsiyum (mg/dl)	76	11,0 $\pm$ 10,7 (8,7-103)
Fosfor (mg/dl)	72	4,8 $\pm$ 0,7 (3,4-7)
ALP (U/L)	76	213,9 $\pm$ 81,5 (45-478)
Hemoglobin (g/dL)	77	12,3 $\pm$ 1,7 (3,8-16)
BK (/μL)	77	8059,6 $\pm$ 2419,6 (4180-17900)
PLT (/μL)	77	292562 $\pm$ 86090 (86000-605000)

n: Hasta sayısı; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; PTH: Parathormon; ALP: Alkalen fosfataz; BK: Beyaz kan hücresi; PLT: Trombosit

D vitamini düzeyleri 77 hastanın 66'sında eksik veya yetersiz saptanmıştır (Tablo 6). Ulaşım sorunları, sosyoekonomik durum ve ailelerin araştırmaya katılmaya isteksiz oluşu gibi nedenlerle D vitamini düzeyi eksik veya yetersiz olan 66 hastadan 40'ı çalışmaya alınmıştır (Tablo 7).

Tablo 6. Tüm hastaların D vitamini düzeyleri

D vitamini düzeyi	Hasta sayısı (n=77), n (%)
<10 ug/L	17 (22)
10-20 ug/L	31 (40,25)
20-30 ug/L	18 (23,37)
>30 ug/L	11 (14,28)

Tablo 7. Araştırmaya alınan hastaların D vitamini düzeyleri

D vitamini düzeyi	Hasta sayısı (n=40), n (%)
<10 ug/L	10 (25)
10-20 ug/L	16 (40)
20-30 ug/L	14 (35)

Çalışmaya alınan 40 hastanın yaş ortalaması $109,8 \pm 47,4$ (min:7-maks:204) ay olup, %62,5'i kız hastadır. Hastaların boy ortalaması $133,9 \pm 23,3$ cm (min:67-maks:175cm), vücut ağırlığı ortalaması $34,0 \pm 17,2$ kg (min:7-maks:75kg) olup BKİ ortalaması $17,7 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ (min:12,0-maks:33,2 kg/m^2) olmuştur (Tablo 8). Kalp yetmezliği için yapılan klinik değerlendirmede hastaların tümü Ross sınıflamasına göre Sınıf I (asemptomatik) olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 8. Araştırmaya alınan hastaların tanımlayıcı özellikleri

	(n=40)
Yaş (ay), $\bar{X} \pm S$ (alt-üst)	$109,8 \pm 47,4$ (7-204)
Cinsiyet	n (%)
Kız	25 (62,5)
Erkek	15 (37,5)
Boy (cm), $\bar{X} \pm S$ (alt-üst)	$133,9 \pm 23,3$ (67-175)
Vücut Ağırlığı (kg), $\bar{X} \pm S$ (alt-üst)	$34,0 \pm 17,2$ (7-75)
BKİ (kg/m^2), $\bar{X} \pm S$ (alt-üst)	$17,7 \pm 4,0$ (12,0-33,2)
: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma	

Hastaların tanıları sırasıyla ASD%37,5 (n=15), VSD %22,5 (n=9) ve Fallot tetralojisi%10 (n=4) olup, en az rastlanan tanı BAT, PDA, PFO ve AVKD %2,5 (n=1) olmuştur (Tablo 8). Araştırmaya alınan 40 hastanın 13'ü düzenli olarak ilaç kullanmaktadır. Kullanılan ilaçlar sırasıyla enalapril %76, digoksin %15,3 olup, en az

kullanılan ilaçlar %7,7 oranı ile deposilin, furosemid, spironolakton ve losartan olmuştur. Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması $98 \pm 13,4$ mmHg (min:70-maks:120mmHg) ve diyastolik kan basıncı ortalaması $62,8 \pm 12,1$ mmHg (min:35-maks:90 mmHg) dır (Tablo 9).

Tablo 9. Araştırmaya alınan hastaların tanıları ve kullandıkları ilaçlar

Tanılar(n=40)	n (%)
ASD	15 (37,5)
VSD	9 (22,5)
Fallot Tetralojisi	4 (10,0)
Pulmoner darlık	3 (7,5)
Aort darlığı	3 (7,5)
Aort koarktasyonu	2 (5,0)
Büyük arter transpozisyonu	1 (2,5)
PDA	1 (2,5)
PFO	1 (2,5)
AVKD	1 (2,5)
Kullanılan İlaçlar (n=13)*	n (%)
Enalapril	10 (76,9)
Digoksin	2 (15,3)
Asetilsalisilat	1 (7,7)
Deposilin	1 (7,7)
Furosemid	1 (7,7)
Spironolakton	1 (7,7)
Losartan	1 (7,7)
Kan basıncı	$\bar{X} \pm S$ (alt-üst)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	$98 \pm 13,4$ (70-120)
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	$62,8 \pm 12,1$ (35-90)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma

*İlaç kullanan hasta sayısı 34'tür. Birden fazla ilaç kullanan hasta vardır, yüzdelere hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır

Tedavi sonrası D vitamini düzeyi ve PLT sayısı anlamlı olarak artarken, PTH değeri ve BK sayısı anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla; $p < 0,001$; $p = 0,048$; $p = 0,023$; $p = 0,017$) (Tablo 10). Tedavi öncesi ve sonrası arasında kalsiyum, fosfor, ALP ve hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 10). Hastalardan dördünde İL-10 değerlerinde artış saptanmış; tedavi

öncesi tüm hastalarda IL-10 değeri 0 (sıfır) iken tedavi sonrası dört hastanın İL-10 ortalaması $14,6 \pm 10,0$ (min:5,2-maks:26,1) pg/ml olmuştur.

Tablo 10. Tedavi öncesi ve sonrası değerleri

	N	Tedavi Öncesi $\bar{X} \pm S$ (alt-üst)	Tedavi Sonrası $\bar{X} \pm S$ (alt-üst)	p*
D vitamini (ug/L)	39	16,4 $\pm$ 6,6 (7-30)	27,5 $\pm$ 9,9 (10-62)	<0,001
PTH (pg/ml)	39	53,3 $\pm$ 34,9 (9,5-148)	43,8 $\pm$ 21,4 (10-112)	0,048
Kalsiyum (mg/dl)	39	9,8 $\pm$ 0,4 (8,7-10,7)	9,6 $\pm$ 0,4 (9-10,3)	0,069
Fosfor (mg/dl)	37	4,8 $\pm$ 0,6 (3,6-6,1)	4,7 $\pm$ 0,5 (4-6)	0,108
ALP (U/L)	39	209,2 $\pm$ 76,2 (67-442)	218,4 $\pm$ 76,5 (66-400)	0,490
Hemoglobin (g/dL)	39	12,2 $\pm$ 2,01 (3,8-15,8)	12,6 $\pm$ 1,3 (9,5-16)	0,093
BK (/μL)	39	8084,2 $\pm$ 2324,3 (4180-17900)	7378,2 $\pm$ 1893,5 (4800-14000)	0,023
PLT (/μL)	39	280897 $\pm$ 80119,5 (143000-485000)	307179 $\pm$ 60202,2 (186000-446000)	0,017

n: Hasta sayısı; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; PTH: Parathormon; ALP: Alkalenfosfataz; BK: Beyaz kan hücresi; PLT: Trombosit; *Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Hastaların D vitamini tedavisi ile EKO ölçümlerinden EF (ejeksiyon fraksiyonu), RVS', RVA' ve RVMPI (sağ ventrikül miyokard performans indeksi) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p=0,028; p=0,037; p=0,032; p=0,035).

Tedavi sonrası EF, RVS' ve RVA' değerleri anlamlı olarak artarken RVMPI anlamlı olarak azalmıştır (Tablo 12).

Hastaların diğer EKO ölçümlerinde, D vitamini tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 12).

IL-10 düzeyinde artış görülen hastaların laboratuvar EKO değerleri tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. IL-10 düzeyinde artış görülen hastaların laboratuvar EKO değerleri

Hasta/ tanısı	Tedavi Öncesi						Tedavi Sonrası					
	D vit (ug/L)	PTH (pg/ml)	BK (/μL)	PLT (/μL)	EF (%)	RVMP I	D vit (ug/ L)	PTH (pg/ml)	BK (/μL)	PLT (/μL)	EF (%)	RVMP I
1.hasta / PD	25	64	7700	344000	65	20	30	64	6700	349000	70	24
2.hasta / PD	9	51	8700	228000	71	32	16	46	7800	256000	75	33
3.hasta / FT	21	55	6400	197000	61	31	37	49	6300	202000	67	27
4.hasta / ASD	20	53	6800	367000	47	26	37	48	5900	343000	48	27

PD: Pulmoner darlık, FT: Fallot tetralojisi, ASD: Atriyal septal defekt

Tablo 12. Tedavi öncesi ve sonrası EKO ölçümleri

	N	Tedavi Öncesi $\bar{X} \pm SS$ (alt-üst)	Tedavi Sonrası $\bar{X} \pm SS$ (alt-üst)	P
LVM (gr)	38	95,3 $\pm$ 44,1 (26-219)	96,5 $\pm$ 44,7 (20,2-207)	0,624*
LVM (95 persentil)	30	95,5 $\pm$ 31,9 (59-173)	95,7 $\pm$ 31,1 (59-173)	0,326*
LVMİ (gr/m ²)	38	45,6 $\pm$ 18,6 (29-143)	45,6 $\pm$ 16,2 (24,1-115)	0,988*
LVMİ (95 persentil)	38	41,6 $\pm$ 7,6 (37-70,7)	41,7 $\pm$ 7,4 (37-69,1)	0,310*
Z skoru	38	0,6 $\pm$ 1,3 (-2,3; 4,2)	0,7 $\pm$ 1,2 (-1,6; 4,1)	0,731*
LVCD (mm)	38	3,7 $\pm$ 0,6 (2,2-5,1)	3,7 $\pm$ 0,6 (2,1-5)	0,638**
LVCS (mm)	38	2,4 $\pm$ 0,4 (1,4-3,6)	2,5 $\pm$ 0,3 (1,7-3,2)	0,446**
FK (%)	38	35,7 $\pm$ 10,7 (3,3-79)	36,2 $\pm$ 4,8 (27-46)	0,059*
EF (%)	38	64,0 $\pm$ 7,2 (47-80)	66,7 $\pm$ 6,2 (53-78)	0,028**
IVSD (mm)	38	0,8 $\pm$ 0,1 (0,5-1,2)	0,8 $\pm$ 0,2 (0,4-1,3)	0,708**
IVSS (mm)	38	0,9 $\pm$ 0,2 (0,1-1,7)	0,9 $\pm$ 0,2 (0,6-1,5)	0,617*
ADD (mm)	38	0,8 $\pm$ 0,2 (0,3-1,5)	0,8 $\pm$ 0,2 (0,3-1,5)	0,326*
ADS (mm)	38	1,1 $\pm$ 0,3 (0,7-2)	1,1 $\pm$ 0,2 (0,7-1,8)	0,639**
Ao/PA	37	1,1 $\pm$ 0,2 (0,7-1,6)	1,1 $\pm$ 0,3 (0,7-1,8)	0,264**
Ao/LA	38	0,8 $\pm$ 0,2 (0,5-1,4)	0,8 $\pm$ 0,1 (0,4-1,2)	0,446**
LVS' (m/sn)	38	0,1 $\pm$ 0,1 (0,06-0,9)	0,09 $\pm$ 0,02 (0,05-0,1)	0,530*
LVE' (m/sn)	38	0,1 $\pm$ 0,0 (0,1-0,2)	0,1 $\pm$ 0,03 (0,03-0,2)	0,082*
LVA' (m/sn)	38	0,06 $\pm$ 0,02 (0,04-0,1)	0,06 $\pm$ 0,03 (0,03-0,2)	0,437*
LV MPI (%)	36	30,3 $\pm$ 7,7 (17-51)	29,5 $\pm$ 6,5 (16-44)	0,638**
RVS' (m/sn)	38	0,09 $\pm$ 0,02 (0,04-0,1)	0,10 $\pm$ 0,02 (0,05-0,1)	0,037*
RVE' (m/sn)	38	0,1 $\pm$ 0,04 (0,06-0,2)	0,1 $\pm$ 0,04 (0,09-0,2)	0,270**
RVA' (m/sn)	38	0,07 $\pm$ 0,03 (0,04-0,1)	0,08 $\pm$ 0,04 (0,04-0,3)	0,032*
RV MPI (%)	36	32,1 $\pm$ 6,7 (16-47)	28,9 $\pm$ 6,5 (19-44)	0,035**
LV akım MPI (%)	37	28,3 $\pm$ 6,2 (18-42)	25,7 $\pm$ 3,7 (18-36)	0,066**

n: Hasta sayısı; $\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; *Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi **Eşleştirilmiş Örneklem T Testi

LVM: Sol ventrikül kütlesi, LVMİ: Sol ventrikül kütle indeksi, LVCD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVCS: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, FK: Fraksiyonel kısalma, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVSD: İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı, IVSS: İnterventriküler septum sistolik kalınlığı, ADD: Arka duvar sistolik kalınlığı, ADS: Arka duvar sistolik kalınlığı, Ao:Aort, PA: Pulmoner arter, LV: sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, MPI: Miyokard performans indeksi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında konjenital kalp hastalığı nedeniyle izlemde olup rutin kontrol amaçlı ayaktan polikliniğe başvuran 77 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 42'si kız, 35'i erkek olup; yaş ortalaması 105 ± 59 ay olmuştur. Hasta tanıları arasında en sık görülen konjenital kalp hastalığı ASD (%32,5) olmuştur. Atrial septal defekt nedeniyle izlenen hastaların %85'i primum tipte olup opere edilmiş hastalardır. Atrial septal defektten sonra en sık görülen hastalıklar sırasıyla VSD ve Fallot tetralojisi olmuştur. Ventriküler septal defekt tanısı ile izlenen hastaların %70'i, Fallot tetralojisi tanısı ile izlenen hastaların tamamı opere edilmiştir.

Yetmiş yedi hastanın 34'ü primer hastalıklarının neden olduğu kalp yetmezliği ve sekonder pulmoner hipertansiyon gibi nedenlerle ilaç kullanmaktadır. En sık kullanılan ilaçlar enalapril, digoksin, furosemid ve salisilat olarak sıralanmaktadır. D vitamini kullanmakta olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların ortalama D vitamini düzeyleri $19,6\pm10,9$ olup, değerlerin %85,7'si yeterli düzeyin altında olarak değerlendirilmiştir. Kalsiyum ve fosfor değerlerinde klinik bulgu oluşturacak düzeyde düşüklük saptanmamıştır. Hemoglobin değerleri $12,3\pm1,7$ gr/dl olup demir eksikliği yönünden tedavi gerektirecek sınırdan anemik hasta saptanmamıştır. Konjenital kalp hastaları rutin izlemde demir eksikliği yönünden değerlendirilmekte; anemik hasta saptanmamış olması demir eksikliği anemisinde izlemdeki başarıyı göstermektedir.

Araştırma kapsamında incelenen 77 hastadan 66'sında D vitamini yetersizliği veya eksikliği bulunmuştur. Sosyoekonomik nedenler, ulaşım sorunları, ailelerin kontrole gelme sorunu ve isteksiz oluşları gibi nedenlerle 40 hasta çalışmaya alınmıştır.

Araştırmaya alınan 40 hastanın yaş ortalaması 109 ± 47 ay olup, %62,5'ini kız hastalar oluşturmuştur. Hastaların fizik incelemelerinde kalp yetmezliği bulguları saptanmamış ve tüm hastalar Ross sınıflaması sınıf I (asemptomatik) olarak değerlendirilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yaşa göre normal aralıkta bulunmuştur. Tanılar arasında en sık ASD görülürken; ASD'yi sırasıyla VSD ve FT izlemektedir. En sık kullanılan ilaçlar enalapril ve digoksindir.

Hastalar 3 aylık D vitamini tedavisinin sonunda tekrar değerlendirilmiş; D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, IL-10 düzeyleri ve ekokardiyografik incelemeleri tekrarlanmış, tedavi ile bulgularda değişiklik olup olmadığı araştırılmıştır.

Hastaların D vitamin değerleri tedavi öncesi $16,4 \pm 6,6$ ug/L, tedavi sonrası $27,5 \pm 9,9$ ug/L olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Parathormon değeri tedavi öncesi $53,3 \pm 34,9$ pg/ml, tedavi sonrası $43,8 \pm 21,4$ pg/ml olup, tedaviyle sağlanan bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,048$). Shedeed ve arkadaşlarının konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetmezliği ile izlenen hastaları içeren çalışmalarında, hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba D vitamini, ikinci gruba plasebo verilip 12 hafta sonunda gruplar karşılaştırılmıştır. D vitamini verilen grupla plasebo verilen grup kıyaslandığında; D vitamini düzeyindeki artışla birlikte parathotmon düzeyinde saptanan anlamlı düşüş, bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir (2). Pulmoner hipertansiyon nedeni ile izlenen hastalarla yapılan başka bir çalışmada; hastalar D vitamini eksikliği olan ve D vitamini düzeyi

normal olan iki gruba ayrılarak karşılaştırılmış; D vitamini eksikliği olan grupta normal olan gruba göre pulmoner arter basıncı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. D vitamini eksikliği olan grubun parathormon düzeyinde de anlamlı artış saptanmıştır. Pulmoner arter basıncındaki artışla yüksek PTH düzeyinin ilişkili olduğu öne sürülmüştür (4). Parathormon düzeyindeki artışın vasküler proliferasyon, kalp hipertrofisi ve fibrozisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (61). D vitamini tedavisi ile parathormon düzeyinde sağlanan düşüşün D vitamininin kardiyoprotektif etkisini gösterdiği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda tedavi ile parathormon düzeyinde sağlanan düşüşün; hastalarımızın kalp sağlığı açısından yararlı olduğu düşünülmüştür. D vitamininin PTH üzerindeki bu etkisi nedeniyle hastalarımıza idame tedavisi olarak verilmesinin ileriye dönük koruyucu etkili olacağı öne sürülebilir.

Hastaların kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve hemoglobin düzeylerinde tedavi ile değişiklik saptanmamış; tedavi öncesi 8084 ± 2324 (/μL) olan beyaz küre sayısı tedavi ile anlamlı olarak azalmış ve 7378 ± 1893 (/μL) olmuştur ($p=0,023$). Beyaz küre sayısındaki düşüş D vitamininin antiinflamatuvar ve immünmodülator etkinliğini doğrular niteliktedir. Ancak bu etkinliğin sadece 25-hidroksivitamin D düzeyi ile ilişkili olmadığını ve daha kompleks süreçlerin etkili olabileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (70,71). Farelerde yapılan bir çalışmada, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün TGF- β 1 ve IL-4 üretimini arttırdığı ve bu artışın lenfosit sayısında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (45).

Tedavi öncesi ortalama trombosit sayısı 280.897 ± 80.119 (/μL) iken tedavi sonrası 307.179 ± 60.202 (/μL) olmuştur. Bockow ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, immün trombositopenik purpura (ITP) hastalarında steroid ve hidroksiklorokin ile beraber verilen D vitamini trombosit sayısında artışa neden olmuştur. Tedavinin ilerleyen zamanlarında D vitamininin tedaviden çıkarılmasıyla

trombosit sayısı düşmüş; D vitamininin tedaviye eklenmesiyle tekrar bir artış izlenmiştir. Yazarlar trombosit sayısındaki bu artışı D vitamininin immünmodülasyon özelliğine bağlamışlardır. D vitamininin neden olduğu CD4+ hücre proliferasyonunda azalma ve T regulatuar hücrelerdeki artışın otoantikor miktarında azalmaya neden olarak trombosit sayısında artışa sebep olduğunu da ileri sürmüşlerdir (46,68).

Yapılan çalışmalar dokuların çoğunda D vitamini reseptörü olduğunu ve D vitamini düzeyindeki değişikliklerin dokuların işlevlerini etkileyebileceğini göstermektedir. D vitamini ile hemogram parametreleri arasında ilişki olduğunu iddia eden çok sayıda çalışmanın yanı sıra herhangi bir ilişki olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır. D vitamini etkisini VDR aracılığıyla gösterir. VDR kromozom 12 tarafından kodlanmakta ve polimorfizmden dolayı bireyler arasında oldukça farklılık göstermektedir. VDR, klasik olarak bulunduğu bağırsak, böbrek ve kemik dokusu dışında hematopoietik sistemde, monositlerde, aktive T ve B lenfositlerde, timositlerde ve değişik prekürsör hücrelerde bulunmaktadır (42). D vitamininin hemapoetik sistem dahil olmak üzere vücutta çok farklı dokularda etki yapabileceği düşünülmektedir. Kebapçılar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada D vitamini ile MPV, D-Dimer ve aPTT düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunurken, D vitamini ile BK arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (31). Yıldırım I ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, böbrek yetmezliği olmayan D vitamini normal ve yetersiz bireyler karşılaştırıldığında; albümin, C-Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve BK düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada, renal yetmezlikli D vitamini normal ve yetersiz bireylerde karşılaştırılmış; albümin ve sedimentasyon hızı D vitamini yetersiz olanlarda anlamlı olarak düşük iken CRP ve BK açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (32). Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında

ise literatürün aksine D vitamini düzeyleri ile hemogram değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (70).

Bizim çalışmamızda, D vitamini tedavisi ile beyaz küre sayısında düşüş ve trombosit sayısında artış saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında dört hastanın IL-10 düzeyinde tedavi sonunda anlamlı artış olmuştur. Tedavi öncesi ortalama IL-10 düzeyi 0 iken tedavi sonrası ortalama $14,6 \pm 10$ pg/ml ölçülmüştür. IL-10 düzeyinde artış olan hastaların tanılarına bakıldığında iki hastada pulmoner darlık, bir hastada Fallot tetralojisi ve bir hastada da ASD vardır. Tedavi sonrası antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeyinde görülen bu artış D vitamininin antiinflamatuvar etkinliğini doğrulamıştır. Shedeed 'in kalp yetmezliği ile izlenen çocuklarda yaptığı randomize kontrollü çalışmada D vitamini verilen grupta plasebo verilen gruba göre IL-10 düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır ve bizim çalışmamızdaki sonuçla benzer niteliktedir (2). Schleithoff ve arkadaşlarının kalp yetmezliğiyle izlenen erişkin hastalarla yaptığı başka bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış; birinci gruba D vitamini ve ikinci gruba plasebo verilmiştir; altı haftanın sonunda yapılan değerlendirmede D vitamini verilen grupta 25- hidroksivitamin düzeyindeki artışla birlikte PTH ve TNF- α düzeyinde anlamlı düşüş; IL-10 düzeyinde de anlamlı artış saptanmıştır(49). IL 10, proinflamatuvar sitokin sentezini baskılayarak antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin kalpte inflamatuvar süreci tetiklediği ve fibrozisi hızlandığı bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin azalması, fibrozis sürecinde azalma ve hastalığın prognozunda iyileşme sağlamaktadır. Prognoz üzerine etkisi olan sitokinlerden IL-10 artışı; TNF- α ve IL-6 düzeyini azaltarak miyokard üzerinde olumlu etki yapmaktadır. D vitamini tedavisi ile IL-10 düzeyinde artış görülmesi, D vitamininin de antiinflamatuvar etkisinin olduğunu

göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları D vitamininin antiinflamatuvar sitokinler aracılığıyla yaptığı olumlu etkiyi kanıtlamıştır. Antiinflamatuvar etkisi nedeniyle D vitamininin konjenital kalp hastalarının izleminde ve tedavi protokollerinde önemli bir rolü olduğu kanısına varılmıştır.

Hastaların ekokardiyografik ölçümlerinde tedavi ile olan değişiklikler değerlendirildiğinde sol ventrikül, interventriküler septum, arka duvar kalınlıkları ve fraksiyonel kısaltmada anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise tedavi öncesi ortalama $\% 64 \pm 7,2$ olup tedavi sonrası $\% 66,7 \pm 6,2$ ölçülmüştür ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$).

Sağ ventrikül miyokard performans indeksi tedavi öncesi ortalama $32,1 \pm 6,7$ olup tedavi sonrası $28,9 \pm 6,5$ olup istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur. MPI, izovolumetrik zaman aralıklarının ejeksiyon zamanına oranı olduğu için EKO yapılan her hastada ilave bir teknik ve donanıma gerek kalmadan yapılabilir. Erişkinlerde kalp yetmezliği izleminde kullanılmakta; çocukluk yaş grubunda yeteri kadar incelenmemiş olup normal değerler henüz netleşmiş değildir. MPI ventriküllerin fonksiyonlarını değerlendirmektedir. Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu sonucu izovolumetrik zaman aralıkları uzarken ejeksiyon zamanı kısaltmakta ve MPI artmaktadır. Tedavi sonrası MPI daki azalmanın D vitamini tedavisi ile sağ ventrikülün daha kuvvetli kasılmasının sağlanması ile ortaya çıktığı düşünülmüştür. Özellikle IL-10 düzeyinde artış gördüğümüz dört hastanın tanıları sağ ventrikül basınç yükünü artıran hastalıklardır; miyokardda fibrozis süreci başlamıştır. Tedavi ile MPI değerinde sağlanan azalma; ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında iyileşmeyi ve fibrozis sürecinin yavaşladığını göstermektedir.

Dalbeni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalp yetmezliği nedeniyle izlenen ileri yaştaki hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 4000 IU/gün D vitamini, diğer gruba plasebo verilmiştir. Hastalar altı ay sonra tekrar değerlendirilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldıklarında D vitamini verilen grupta EF 'de anlamlı artış saptanmış ve D vitamininin kalp üzerine olumlu etkisinin olduğu öne sürülmüştür(64). D vitamininin kalp üzerine etkileriyle ilgili erişkin hasta grubuyla yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük D vitamini düzeylerinin artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (65). Liu ve arkadaşları kalp yetmezliği hastalarında düşük D vitamini düzeylerinin kötü prognozla ilişkisi olduğunu; inflamasyon ve RAAS aktivasyonunun düşük D vitamini düzeyinin bir sonucu olduğunu belirtmişlerdir (66). Fall ve arkadaşları yüksek D vitamini düzeyinin daha iyi ventriküler fonksiyonla ilişkili olduğunu; Gotsman ve arkadaşları D vitamini eksikliğinin kalp yetmezliği hastalarında yaşam süresini kısalttığını öne sürmüşlerdir (62,67). Schleithoff ve arkadaşları kalp yetmezliği olan hastalara verilen D vitamini desteği ile proinflatuar sitokin düzeyinin azaldığını, ancak sol ventrikül fonksiyonu ve NT-proBNP düzeylerinde değişme olmadığını belirtmişlerdir (49). Ancak Sheeded ve arkadaşlarının çalışmasında ise kalp yetmezliği olan çocuklara on iki hafta süreyle verilen D vitamini desteği ile hem kardiyak fonksiyonlarda hem inflamatuvar belirteçlerde iyileşme sağlandığı öne sürülmüştür(2). Bu çalışmaların yanı sıra Jiang ve arkadaşlarının yayınladığı randomize kontrollü çalışmaları içeren meta-analizde kalp yetmezliğinde D vitamininin yararlı olup olmadığı değerlendirilmiş; EF, altı dakika yürüme testi ve NT-proBNP üzerine olumlu etkisi olmadığı ve bu nedenle hastaların ventrikül fonksiyonu ve egzersiz toleransı üzerine iyileştirici etkisi olmadığı belirtilmiştir.

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile karakterize kalp yetmezliğinde, miyositlerde ve ekstraselüler matrikste adaptif değişiklikler olmaktadır; ventrikülün patolojik remodeling süreci başlamaktadır. ‘Remodeling’ süreci başlayan ventrikülde kontraktilite bozulur ve dilatasyon gelişir, bu değişikliklerin göstergesi ise ejeksiyon fraksiyonunda azalmadır. Tedavi ile ejeksiyon fraksiyonunda sağlanan artış ‘remodeling’ sürecinde iyileşme olarak değerlendirilmiştir.

İnflamatuar mediyatörler ve PTH’nın sol ventrikül“ remodeling” sürecinde ve kalp yetmezliğinin prognozunda kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda PTH düzeyinin kalp yetmezliğinde ciddiyeti belirlemek için kullanılabilecek bir belirteç olduğu öne sürülmüştür. D vitamini desteği ile TNF- α , PTH ve CRP düzeyinde belirgin azalma sağlandığı belirtilmiştir (63). Değerlendirilen randomize kontrollü çalışmaların sonucu olarak da D vitamininin PTH ve inflamatuvar mediyatörleri azaltarak kalp yetmezliği olan hastalarda remodeling için koruyucu olabileceği sonucuna varılmıştır (62).

Çalışmamızda,D vitamini desteği ile beyaz küre sayısında azalma, PTH düzeyinde azalma, IL-10 düzeyinde artma , sol ventrikül EF’de artma ile birlikte sağ ventrikül MPI değerinde azalma sağlanmıştır. Tüm bu sonuçlar D vitamini desteğinin kalp üzerine olumlu etkisini göstermiştir. Çocuklarda D vitamini tedavisi ile kalp üzerine olumlu sonuç belirten çalışma sayısının az olmasından dolayı elde ettiğimiz sonuçlar önem taşımaktadır. D vitamini eksikliği ile birlikte doku düzeyinde başlayan ve prognozu olumsuz etkileyen süreçte D vitamini tedavisi ile bunun önlendiği gösterilmiştir. Kolaylıkla edavi edilebilen ancak değeri bakılmadığı için farkedilmeyen D vitamini eksikliğinin, konjenital kalp hastalarının izlemindeki önemi ve izlem protokollerinde

yer alması gerektiğinin önemi vurgulanmıştır. Ancak daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerekir.

D vitamini eksikliği ülkemizde ve dünyada oldukça sık karşılaşılan bir sorundur; D vitamini profilaksisi azaltmaya başlamış olsa da D vitamini eksikliği halen devam eden bir sorundur. Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı çocuk ve adölesanlarda D vitamini eksikliği %7-68, D vitamini yetersizliği %19-61 sıklıkta bildirilmiştir (76). Türkiye’de yaş, cinsiyet ve mevsimlerle değişmekle beraber çocuk ve adölesanlarda D vitamini eksikliği prevalansı %8-61 olarak bildirilmiştir (77). Sağlık Bakanlığı’nın 2011 yılında Türkiye’de 6-17 aylık çocuklarda ve annelerinde D vitamini düzeyi ve demir eksikliği anemisi durum belirleme ve yürütülen programların değerlendirilmesi araştırmasında 2,504 çocukta D vitamini eksikliği %26,8 ve D vitamini yetersizliği %66,7 olarak saptanmıştır (78).

Konjenital kalp hastaları izlemleri süresinde hastaneye çok sık başvurmaktadır. Ancak hasta izleminde baktığımız rutin tetkikler arasında D vitamini yer almamaktadır. Kalp ve diğer pek çok sistem üzerine etkili olan bu vitaminin eksikliğini değerlendirmek gereklidir. Özellikle kalp üzerine koruyucu etkisi olan D vitamini rutin izlemde bakılmadığı için hastalar tedavi alamamakta; prognozu iyileştirme şansını yitirmektedirler.

Konjenital kalp hastalarının D vitamini tedavisinden yarar gördükleri kanıtlanmıştır; izlemlerinde D vitaminin değerlendirilmesi ve D vitamini eksikliği olan hastalara D vitamini başlanması gerekmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla D vitamini eksikliği ile ilgili farkındalık oluşturmanın gerekliliği ve kronik hastalık izleminde koruyucu sağlık hizmeti olarak verilmesinin önemini göstermiştir.



6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında konjenital kalp hastalığı nedeniyle izlenen 77 hasta incelenmiştir. İncelenen 77 hastadan 66'sında (%85,7) D vitamini eksik veya yetersiz saptanmıştır. Ortalama D vitamini düzeyi $19,6 \pm 10,9$ ug/L bulunmuştur.
2. D vitamini eksik veya yetersiz saptanan 66 hastadan 40'ı çalışmaya alınmıştır ve üç ay süreyle D vitamini tedavisi verilmiştir.
3. Çalışmaya alınan hastaların D vitamini düzeyi ortalama $16,4 \pm 6,6$ ug/L olup tedavi sonrası $27,5 \pm 9,9$ ug/L olmuştur.
4. Tedavi ile PTH düzeyi $53,3 \pm 34,9$ pg/ml'den $43,8 \pm 21,4$ pg/ml'ye gerilemiştir.
5. Beyaz küre sayısı tedavi öncesi 8084 ± 2324 / μ L olup tedavi sonrası 7378 ± 1893 / μ L'ye gerilemiştir.
6. Tedavi öncesi 280897 ± 80119 / μ L olan trombosit sayısı tedavi sonrası 307179 ± 60202 / μ L olmuştur.
7. Tedavi öncesi tüm hastaların IL-10 düzeyi 0 (sıfır) olup tedavi sonrası 4 hastanın IL-10 düzeyinde artış görülmüştür (IL-10: $14,6 \pm 10$ pg/ml).
8. Tedavi ile sol ventrikül EF $\%64 \pm 7,2$ 'den $\%66,7 \pm 6,2$ 'ye yükselmiştir.
9. Tedavi öncesi $\%32,1 \pm 6,7$ olan RVMPI; tedavi sonrası $\%28,9 \pm 6,5$ 'e gerilemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell MW, et al. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population. *JPGN* 2013;56: 692–701.
2. Sheeded SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(5):713-9.
3. YC Ku, ME Liu, CS Ku, TY Liu, S Lin. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2013;26(9):337-46.
4. Demir M., Uyan U., Keçeoğlu S., Demir C. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *Prague Med Rep.* 2013;114(3):154-61.
5. Tishkoff D, Nibbelink K, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiomyocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology.* 2008;149(2):558-64.
6. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-52.
7. Hatun Ş, Özkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr.* 2011; 100(9):1195-9.
8. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012; 97(9):177-89.
9. Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Caycı B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int.* 2011; 53(6):968-73.
10. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003 1;88(2):296-307.

11. Sniadecki J. (1768–1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by W. Mozolowski. *Nature* 1939; 143:121-4.
12. Palm TA. The geographic distribution and etiology of rickets. *Practitioner* 1980;45:270-9, 421-42.
13. Michael F. Hollick. Photobiology of vitamin D. In: David Feldman, Francis H. Glorieux, J. Wesley Pike, editors. *Vitamin D* 2nd ed. California: Elsevier Academic Press, 2005;37-45.
14. McCollum EF, Shipley PG, Becker JE. Studies on experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922;53:293-312.
15. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694–7.
16. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
17. Kimball S, Fuleihan GH, Vieth R. Vitamin D insufficiency and musculoskeletal health in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2007;27:91-108.
18. Miller WL, Portale AA. Vitamin D 1 α -hydroxylase. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(8):309-15.
19. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003;164:3-28.
20. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D₃- 24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003;1;88(2):207-34.
21. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.

22. Christakos S, DeLuca HF. Minireview: vitamin D: is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology* 2011;152:2930–6.
23. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004;80 (6 suppl):1725–9.
24. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:1–16.
25. Gilchrest BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2008;88:570–7.
26. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, McLauhin JA, HolickMF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165–8.
27. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, groundcover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005;81:1287–90.
28. Webb AR, Engelsen O. Ultraviolet exposure scenarios: risks of erythema from recommendations on cutaneous vitamin D synthesis. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:72–85.
29. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J. et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009;183:1–420.
30. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011;112-9.
31. Kebapçılar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Korkmaz H, Kebapçılar L, Akyürek F. et al. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic

- coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:207-12.
32. Yildirim I, Hur E, Kokturk F. Inflammatory markers: Creactive protein, erythrocyte sedimentation rate and leukocyte count in vitamin D deficient patients with and without chronic kidney disease. *Int J Endocrinol* 2013;2013:1-6.
 33. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2008;88:529–33.
 34. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collet-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398–417.
 35. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Dereska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777–83
 36. Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(3):537-53
 37. David L. Common vitamin-D-deficiency rickets. *Rickets* 1991;21:107–22.
 38. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:473–7.
 39. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255–60.
 40. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, Bruce J, ZulfMughal. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010;15:1148–55.

41. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1037:84–95.
42. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr* 2003;23:117–45.
43. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeers O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 1994;37:552–8.
44. Zella JB, DeLuca HF. Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem* 2003;88:216–22.
45. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4. *J Immunol* 1998;160:5314-19.
46. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr* 2003;23:117–45.
47. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358: 1500–3.
48. Hatun Ş. Günümüzde D vitamini yetersizliği sorunu. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler* 2006;11(2):42-6.
49. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:754–759.
50. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060 –7.

51. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1990;66:40D–4D.
52. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704–11.
53. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilti-Eiswirth S, Hayes FA, Bloesch C, Mann DL. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99:3224–6.
54. Kubota T, Bounoutas S, Miyagishima M, Kadokami T, Sanders VJ, Bruton C et al. Soluble tumor necrosis factor receptor abrogates myocardial inflammation but not hypertrophy in cytokine induced cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2518–25.
55. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ target the TNF- α pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005;35:217–24.
56. Canning MO, Grotenhuis K, de Wit H, Ruwhof C, Drexhage HA. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur J Endocrinol* 2001;145:351–7.
57. Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:242–6.

58. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:412–7.
59. Park MK. Congestive Heart Failure. In *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009: 461-73.
60. Bernstein D. Heart Failure. In: Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th edition, Philadelphia: WB Saunders Comp, 2015: 1582-87
61. Altay H, Colkesen Y. Parathyroid hormone and heart failure: novel biomarker strategy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013;13:100–4.
62. Fall T, Shiue I, Johan S, Johan A, Anders L, Lars L et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:985–91.
63. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Chen JC. Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Cardiol*. 2016; 39: 56–61.
64. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:861–68.
65. Wang L, Song Y, Manson JE, Sesso HD. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:819–29.

66. Liu LC, Voors AA, vanVeldhuisen DJ, Belonje AM, Szymanski MK, Jaarsma T, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:619–25.
67. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C. et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:357–66.
68. Bockow B, Kaplan TB. Refractory immune thrombocytopenia successfully treated with high-dose vitamin D supplementation and hydroxychloroquine: two case reports. *J Med Case Rep* 2013;7:91.
69. Ohyama Y, ve Yamasaki T. Eight cytochrome p450s catalyze vitamin D metabolism. *Frontiers in Bioscience* 2004;9:3007-18.
70. Öztürk G, Bulut E, Akyol S, Taşlıpınar MY, Giniş Z, Uçar F, et al. Serum 25(OH) D Vitamini Düzeyinin Hemogram Parametreleri Üzerine Etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2014; 41 (2): 332-36
71. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39–48.
72. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heartdisease: a review. *EurHeart J* 2004;25:1776–87.
73. Lai WW, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, Pignatell RH, et al. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1413-30.
74. Edwards WD. Classification on the terminology of cardiovascular anomalies. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. *Moss & Adams Heart*

- Disease in Infants, Children and Adolescent including the Fetus and Young Adult, 9th ed. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 2016;1687-1713.
75. Holick MF ,Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CA, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7); 1911–30
76. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. Eur J Pediatr 2015;174:565-76.
77. Özkan B, Karagözel G. Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma. In: Saka N, Akçay T (eds). Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014;183-9.
78. Tezel B: Bebeklerde D vitamini eksikliğinin önlenmesi programı ve değerlendirilmesi. XII. Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 1-5 Ekim 2013, Edirne: Kongre Kitabı, 2013;63-5.

8. ÖZET

D vitamini eksikliği tüm yaş gruplarında yaygın görülen bir sorundur. Pek çok sistem üzerine etkili olduğu bilinmektedir; eksikliği durumunda organ ve dokuların çalışması etkilenmektedir. D vitamini eksikliğin kardiyovasküler sistem üzerinde de olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir.

Konjenital kalp hastalarının izlemi son derece dikkatli olarak yapılmaktadır; ancak izlemde bakılan rutin tetkikler arasında D vitamini düzeyi yer almamaktadır. Hastalar D vitamini eksikliği yönünden değerlendirilmediği için tedavi edilmemektedir. Bu çalışma konjenital kalp hastalarının D vitamini düzeylerini değerlendirmek ve izlemdeki yerini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında izlenen 42 (%54,5) kız, 35 (%45,5) erkek, ortalama yaşları 105 ± 59 ay olan 77 konjenital kalp hastalıklı çocuk değerlendirilmiştir. En sık görülen hastalıklar sırasıyla ASD, VSD ve FT'dir. D vitamini düzeyi ortalaması $19,6 \pm 10,9$ ug/L olup, hastaların 66 hastada (%85,7) yeterli düzeyin altında bulunmuştur. D vitamini eksik veya yetersiz olan 66 hastadan 40'ı araştırmaya alınmıştır. Hastaların Ross kalp yetmezliği skoru, D vitamini, PTH, kalsiyum, fosfor, ALP, tam kan sayımı ve EKO' ları değerlendirilmiştir. Araştırmaya alınan hastaların D vitamini ortalaması $16,4 \pm 6,6$ ug/L'dir. Hastalara D vitamini tedavisi başlanıp üç ay sonra Ross skoru, D vitamini, PTH, kalsiyum, fosfor, ALP, tam kan sayımı ve EKO' ları tekrar değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası D vitamini düzeyi ortalaması $27,5 \pm 9,9$ ug/L olmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde PTH düzeyi ve BK sayısında düşüş; PLT sayısı ve IL-10 düzeyinde artış saptanmıştır. EKO bulgularından EF'de artma ve RVMPI' da azalma sağlanmıştır. Proinflamatuvar bir belirteç olan PTH düzeyinde azalma,

antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeyinde artma ve BK sayısında düşüş görülmesi D vitamininin antiinflamatuvar etkisini göstermiştir. EF’de artış sol ventrikülün kasılmasında iyileşme; RVMPI’da azalma sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında iyileşme sağlandığını kanıtlamıştır.

D vitamini eksikliği olan hastalara verilen D vitamini tedavisi ile kalp üzerinde olumlu etki sağlandığı gösterilmiştir. Konjenital kalp hastalarının rutin izleminde yaşam kalitesinin artırılması için D vitamini düzeyi mutlaka değerlendirilmeli ve eksiklik saptanması durumunda tedavi verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Konjenital kalp hastalığı, D vitamini eksikliği, antiinflamatuvar etki

9.SUMMARY

VITAMIN-D LEVELS OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE AND ITS SIGNIFICANCE DURING FOLLOW-UP

Vitamin D deficiency is a common problem that can be seen in all age groups. It has known impacts on lots of systems; organs and tissues are affected by vitamin-D deficiency. It is also known that Vitamin-D deficiency has adverse effects on cardiovascular system.

Follow-up of patients with congenital heart disease are performed very attentively, yet vitamin-D level is not one of the routine measurements during the follow-up of patients. Disease cannot be treated since vitamin-D level of patients is not taken into consideration for evaluations. This study is conducted to follow-up vitamin-D levels of patients with congenital heart disease and evaluate its significance during follow-up.

77 children patients, 42 (54,5%) girls and 35(45,5%) boys, with congenital heart disease who was being followed in Department of Cardiology in Gazi University Medical Faculty was evaluated. The most common diseases were ASD, VSD and FT, respectively. Average Vitamin-D levels were measured as $19,6 \pm 10,9$ $\mu\text{g/L}$ and it was found below the sufficient level in 66(85,7%) of patients. 40 of the 66 patients with insufficient Vitamin-D level were involved into research. Ross heart failure classification, Vitamin-D levels, PTH, Calcium, Phosphor, ALP, complete blood cell count and ECHO of patients were evaluated. Average Vitamin-D level of patients involved in the research was $16,4 \pm 6,6$ $\mu\text{g/L}$. Patients were prescribed to use Vitamin-D and same evaluations, Ross heart failure classification, Vitamin-D levels, PTH,

Calcium, Phosphor, ALP, complete blood cell count and ECHO, were performed at the end of 3-month Vitamin-D treatment. Average Vitamin-D level of patients was increased to $27,5 \pm 9,9$ $\mu\text{g/L}$. Statistically significant differences were observed as decrease in the PTH level and WBC count, increase in PLT count and IL-10 level. Regarding to ECHO results, increase in EF and decrease in RVMPI level was measured. Decrease in PTH (proinflammatory indicator) level, increase in IL-10 (anti-inflammatory cytokine) level and decrease in WBC count shows the anti-inflammatory effects of Vitamin-D. Increase in EF proves recovery of contraction of left ventricles; and decrease in RVMPI proves improvement of systolic and diastolic functions of right ventricles.

In conclusion, Vitamin-D treatment administered to patients with Vitamin-D deficiency results in improvements on cardiac functions. Therefore, it is suggested to measure and evaluate Vitamin-D levels during follow-up of patients with congenital heart disease and Vitamin-D treatment should be administered in case deficiency exists in order to improve quality of life.

Keywords: Congenital hearth disease, vitamin D deficieny, anti-inflammatory effect

10. EKLER

10.1. Ek 1

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” İÇİN “EBEVEYN”
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda
D Vitamini Düzeyleri ve İzlemdeki Yeri

Sorumlu Araştırmacının Adı: F. Sedef Tunaoglu

Diğer Araştırmacıların Adı: Dr. Sabire Gökalp

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri ve İzlemdeki Yeri” isimli çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda konjenital bir kalp hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Çalışmamızın amacı, Konjetal Kalp Hastalığı tanısıyla izlediğimiz hastalarda D vitamini eksikliğini değerlendirmek, eksiklik saptanan hastalara D vitamini tedavisi vermek ve bu durumun hastalığın seyrine etkisini göstermektir

D vitamini eksikliği, önlenebilir veya tedavi edilebilir bir durumdur. D vitamini eksikliğinin hastalığın seyrinde olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Bu durumda D vitamini eksikliği olan çocuklarda hastalık kalp yetmezliğine ilerleme eğiliminde olduğundan bunun önlenmesi veya tedavi edilmesi sağlanmalıdır

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji’de Konjenital Kalp Hastalığı ile takipli 80 hasta katılacaktır

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, tedavisi sırasında zaten ondan alınacak olan kanda IL-10, 25 OH vitamin D, kalsiyum, fosfor, alkali fosfat, parathormon tetkiki ve yapılan transtorasik eko-kardiyografi bulguları ile yürütülecektir. Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi 3 ay olarak düşünülmüştür.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacaktır?

Çalışma süresince çocuğunuzun herhangi bir şekilde zarar görmesi beklenmemektedir. Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Hastaların izlemi sırasında gözden kaçan D vitamini eksikliğini saptamak ve hastalığın seyrine olumsuz etki etmesini önlemek

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Sabire Gökarp
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON : 05555647420

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

GÜTF Anabilim dalında, Dr. tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr.....(Doktor ismi), ...(telefon ve adres) ‘ten arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Araştıracının adı-soyadı, ünvanı

Adres:

Tel:

İmza:

10.2. Ek 2

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK “GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK “ÇOCUKLAR” İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri ve İzlemdeki Yeri

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. F. Sedef Tunaoglu

Diğer Araştırmacıların Adı: Dr. Sabire Gökalp

Sevgili.....

Benim adım Dr.Sabire Gökalp. Senin şu andaki hastalığın olan Konjenital Kalp Hastalıkları konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın seyrinde etkili olduğunu düşündüğümüz D vitaminin etkisini araştırmak ve gerekli olması durumunda tedavi edilmesini sağlamaktır. Bu sayede senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır. Araştırmaya ben, Dr. F. Sedef Tunaoglu ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, tedavin sırasında zaten senden alınacak olan kanda/sana yapılacak olan transtorasik ekokardiyografi tetkikinde bu araştırma yürütülecektir. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız. Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen

sürdürecektir. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Dr. Sabire Gökalp, Araştırma Görevlisi

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Tel:05555647420

İmza: