T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA VİTAMİN D REPLASMANININ ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ VE EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Esma Selva ATEŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Muhammed Hakan TAŞ

ERZURUM – 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ: 05.01.2017 tarih ve 42190979-302.14.05 –E.1700004514 sayılı belge.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr.Esma Selva ATEŞ'ın **"Kalp Yetmezlikli Hastalarda Vitamin D Replasmanının 6 Dakika Yürüme Testi ve Ekokardiyografik Parametreler Üzerine Etkisi"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **19.01.2017** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat GÜNDOĞDU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

19.01.2017
Jüri Başkanı

Prof. Doç.Dr.Ergün TOPAL
Erzincan Üniversite Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

19.01.2017
Jüri Üyesi

Doç.Dr.M. Hakan TAŞ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

19.01.2017
Jüri Üyesi

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 24.11.2016 tarih ve 1600283197 sayılı yazısı ile " Kalp Yetmezlikli Hastalarda Vitamin D Replasmanının 6 Dakika Yürüme Testi ve Ekokardiyografik Parametreler Üzerine Etkisi " konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Esma Selva ATEŞ tarafından çalışılması uygun görülmüştür.

Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 08.12.2016 tarih ve 7 sayılı oturumunun 24 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 30.11.2016 tarih ve 8 sayılı oturumunun 87 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**

TEŞEKKÜR ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Kalp Yetmezliği 2

2.1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı 2

2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi, Etyolojisi, Patofizyolojisi 2

2.1.3. Kalp Yetmezliğinin Semptomatik Sınıflandırması 5

2.1.4. Kalp Yetmezliğinin Belirti Ve Bulguları 6

2.1.4.1. Kalp Yetmezliğinin Belirtileri 6

2.1.4.2. Kalp Yetmezliğinin Bulguları 6

2.1.5. Kalp Yetmezliğinin Tanısal Değerlendirilmesi 7

2.1.6. Kalp Yetmezliğinin Tanısal Değerlendirilmesinde Ekokardiyografinin Yeri 8

2.1.7. Kalp Yetmezliğinin Tanısal Değerlendirilmesinde Altı Dakika Yürüme Testinin Yeri 11

2.1.7.1. Altı Dakika Yürüme Testi Endikasyonları 12

2.1.7.2. Altı Dakika Yürüme Testi Kontrendikasyonları 13

2.1.7.3. Altı Dakika Yürüme Mesafesine Etki Eden Faktörler 13

2.1.7.4. Altı Dakika Yürüme Testini Sonlandırma Kriterleri 14

2.2. Vitamin D 14

2.2.1. Vitamin D Kaynakları 15

2.2.2. Vitamin D Metabolizması 15

2.2.3. Vitamin D Reseptörleri....16
2.2.4. Vitamin D Fonksiyonu....16
2.2.5. Vitamin D Düzeyleri....17
2.2.6. Vitamin D Eksikliği....18
2.2.7. Vitamin D Tedavisi....19
2.3. Kalp Yetmezliği Ve Vitamin D İlişkisi....20
3. GEREÇ VE YÖNTEM....21
3.1. Çalışma Tasarımı....21
3.2. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme....22
3.3. Altı Dakika Yürüme Testi....22
3.4. Vitamin D Replasmanı....22
3.5. Takip Eden Değerlendirme....23
3.6. İstatiksel Analiz....23
4. BULGULAR....24
5. TARTIŞMA....28
6. SONUÇ....33
KAYNAKLAR....34

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1 Çalışmaya alınan hastaların bazal demografik ve biyokimyasal özellikleri.....25

Tablo-2 Çalışmaya alınan hastaların vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası verileri.....27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1- Simpson yöntemi ile EF ölçümü.....11

KISALTMALAR DİZİNİ

DEF-KY : Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

KEF-KY : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

AF : Atriyal fibrilasyon

HIV : Human ımmunodeficienncy virus

CMV : Sitomegalovirus

SLE : Sistemik lupus eritamatozus

NYHA : New York Heart Assosiation

KMR : Kardiyak magnetik rezonans

SV : Sol ventrikül

EKG : Elektrokardiyogram

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

PTH : Paratiroid hormon

FGF : Fibroblast growth faktör

VDR : Vitamin D reseptör geni

CaBP : Kalsiyum bağlayıcı protein

BMI : Body mass index

6-DYT : Altı dakika yürümc tcsti

LVDSÇ : Sol ventrikül diastol sonu çap

LVSSÇ : Sol ventrikül sistol sonu çap

VDR-RXR : Vitamin D reseptör retinoik asit x reseptör komplex

RANKL : Reseptör activator of nuclear factor kB ligand

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat GÜNDOĞDU'ya, tez danışmanım Doç. Dr. Muhammed Hakan TAŞ'a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Doç. Dr. Enbiya AKSAKAL, Doç. Dr. Ednan BAYRAM, Doç. Dr. İbrahim Halil TANBOĞA, Doç. Dr. Ziya ŞİMŞEK, Yrd. Doç. Dr. Selim TOPÇU ve Yrd. Doç. Dr. Yavuzer KOZA'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve diğer çalışanlara;

Beni özveri ve sabırla yetiştiren, bana hayatımın her döneminde destek olan, üzerimde sonsuz emekleri olan ve hayatımın bugününü onlara borçlu olduğum, attığım her adımda kendisini örnek aldığım sevgili hocam sevgili babam Prof. Dr. Azman ATEŞ, hayatımın her aşamasında desteğini hissettiğim sevgili annem Ayten ATEŞ, sevgili ablam Fatma Nesibe KÖMEÇ ve sevgili kardeşim Melek Sevde ATEŞ'e ;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Esma Selva ATEŞ

ÖZET

Giriş: Kalp yetmezlikli hastalarda 25(OH) vitamin D eksikliği yüksek oranda görülmektedir. Yetersiz Vitamin D seviyesi, zayıf egzersiz toleransına neden olacak şekilde kronik inflamasyon ve iskeletsel miyopatiye yol açar. Çalışmamızda sistolik kalp yetmezlikli hastalara vitamin D replasmanının egzersiz toleransı ve ekokardiyografik parametreler üzerine olan etkilerini değerlendirdik.

Metot: 25(OH) vitamin D seviyesi 20 ng/ml'nin altında olan NYHA Sınıf II veya Sınıf III sistolik kalp yetmezliği olan 54 hastaya total doz 300.000 IU olacak şekilde tedavi başlangıcında ve 10 hafta sonra 150.000 IU kolekalsiferol verildi. Takip süresince hastaların rutin medikal tedavileri değiştirilmeksizin devam ettirildi. Altı dakika yürüme testi, ekokardiyografik ölçümler ve biyokimyasal ölçümler tedavi başlangıcında ve 20 hafta sonra yapıldı.

Bulgular: 25(OH) vitamin D seviyeleri 20 hafta sonunda anlamlı bir şekilde artış gösterdi (20 hafta sonunda 11,6 ng/dl' den 40, 720 ng/dl ye yükseldi, p<0,001). Vitamin D replasmanı ile altı dakika yürüme testi anlamlı bir şekilde ilerleme gösterdi (20 hafta sonunda 461,0 metreden 559,25 metreye değişti, p<0,001). Modifiye Simpson tekniği ile ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı bir artış bulundu (20 hafta sonunda 31,7'den 35.50'ye yükseldi, p<0,001), sol ventrikül diastol sonu çapında anlamlı bir şekilde azalma bulundu (20 hafta sonunda 60,0 mm'den 57,95 mm' ye azaldı, p<0,001.) ve sol ventrikül sistol sonu çapı da anlamlı bir şekilde azaldı (20 hafta sonunda 50,4 mm'den 48,1 mm' ye azaldı, p<0,001). Sol atrium, sağ atrium, ve sağ ventrikül boyutları, paratiroid hormon konsantrasyonu, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, kalsiyum ve sodyum konsantrasyonu anlamlı bir şekilde değişmedi.

Sonuç: Sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda Vitamin D replasmanı; egzersiz kapasitesi ve ejeksiyon fraksiyonunda artışa, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çaplarında azalmaya sebep olmuştur.

Anahtar kelimeler: Kalp yetmezliği, altı dakika yürüme testi, ekokardiyografi 2D, vitamin D takviyesi

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in heart failure patients is high. Insufficient vitamin D levels lead to chronic inflammation and skeletal myopathy, resulting in poor exercise tolerance. We aimed to evaluate vitamin D supplementation in patients with systolic heart failure and its effect on exercise tolerance and echocardiographic parameters.

Method: 150.000 IU of cholecalciferol were given at the beginning of treatment and 10 weeks later, with a total dose of 300.000 IU for NYHA class II or class III systolic heart failure 54 patients with 25-hydroxyvitamin D level below 20 ng/dl. During the follow-up, the patient's routine medical treatment was countinued without changing. Six minute walking test, echocardiographic measurements and biochemical measurements were made at baseline and 20 weeks.

Results: 25-hydroxyvitamin D levels were significantly increased after 20 weeks (11,6 ng/ml at baseline; 40,720 ng/ml at 20 weeks, $p<0.001$). 6 minute walking test were significantly improved with vitamin D supplementation (461,0 m at baseline; 559,25 m at 20 weeks, $p<0.001$). Ejection fraction with Modified Simpson method significantly increased (31,7% at baseline; 35,50% at 20 weeks, $p<0.001$) and left ventricular diastolic diameter (60,0 mm at baseline; 57,95 mm at 20 weeks, $p<0.001$), left ventricular systolic diameter (50,4 mm at baseline; 48,1 mm at 20 weeks, $p<0.001$) significantly decreased. Left atrium, right atrium and right ventricle sizes, parathyroid hormone concentration, alanin aminotransferase, alkaline phosphatase, calcium and sodium concentration, did not changed significantly.

Discussion: Vitamin D supplementation on systolic heart failure patients improved exercise capacity and ejection fraction, decreased end systolic and end diastolic diameters of left ventricle.

Key words: Heart failure, six minute walking test, echocardiography 2D, vitamin D supplemantaion

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında yaklaşık olarak bir milyar insanda vitamin D eksikliği olduğu düşünülmektedir (1). Ortalama olarak insan derisinin % 5 kadarı güneşe maruz kalmakta ve günlük 14 ng/ml kadar vitamin D üretimine neden olmaktadır. Güneş ışığından koruyucu kremlerin kullanılması, kapalı ortamlarda geçirilen zamanın artması, bölgesel ve iklimsel değişiklikler derinin vitamin D sentezini azaltmakta ve vitamin D eksikliğine yol açmaktadır (2).

Vitamin D eksikliği kalp yetmezliği olmayan hastalarda dahi düşük egzersiz kapasitesi ve iskelet kas gücünde azalmayla ilişkilendirilmektedir. Vitamin D'nin kemik ve kalsiyum homeostazi görevlerinin yanında antiinflamatuar etkinlik, renin seviyesinin baskılanması gibi işlevlerinin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Diyabetes mellitus hastalarında vitamin D tedavisi endotelyal fonksiyonlarda iyileşme sağlamış; son dönem böbrek yetmezlikli olgularda kardiyak yeniden şekillenme (remodeling) üzerine olumlu etki gösterdiği çalışmalarda izlenmiştir. Bu nedenle kalp yetmezlikli hastalarda vitamin D tedavisi ile semptom artışına ve düşük egzersiz toleransına neden olan miyopatide düzelme sağlanacaktır (3,4,5). Yine bu yolla kalp yetmezliğinde altta yatan neden olan kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna etki gösterip proinflamatuar durumda düzelme sağlanacaktır (6).

Tüm bu etkiler ile egzersiz kapasitesinde düzelme, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde iyileşme izlenecektir. Tüm bu nedenlerden dolayı kalp yetmezlikli hastalarda vitamin D tedavisinin direk olarak yetmezlik parametrelerinde düzelme sağlayacağını düşünerek bu çalışmayı planladık.

Çalışmamız ile 25-OH (hidroksi) vitamin D düzeyi düşük olan kalp yetmezlikli hastalarda vitamin D tedavisi ile kalp yetmezliği semptomlarında, egzersiz kapasitesinde, ekokardiyografik parametrelerde düzelme olup olmadığını; düzelme varsa bunun miktarını belirlemeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2.1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı

Kalp yetmezliği, normal dolum basınçlarına rağmen veya sadece artmış dolum basınçları pahasına, kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir (7).

Kalp yetmezliği, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi, Etyolojisi, Patofizyolojisi

Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde kalp yetmezliğine rastlanmakta ve kalp yetmezliği prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde ≥%10'a kadar yükselmektedir (8).

Kalp yetmezliğinin pek çok nedeni vardır ve nedenler dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler gösterir. Kalp yetmezliği hastalarının en az yarısında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüktür (DEF-KY). Hipertansiyon ve diyabet olasılıkla pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsa da, koroner arter hastalığı (KAH) sistolik kalp yetmezliği olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. Sistolik kalp yetmezliğinin geçirilmiş viral enfeksiyonlar (teşhis edilebilmiş veya edilememiş), alkolün kötüye kullanımı, kemoterapi (örneğin doksorubisin veya trastuzumab) ve 'idiyopatik' dilate kardiyomiyopati (sebebi bilinmemesine rağmen bazı olgularda genetik temelli olabilir) gibi başka pek çok sebebi vardır (9).

KEF-KY (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği), DEF-KY (düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği)'ye göre daha farklı etiyolojik ve

epidemiyolojik görünüş sergilemektedir (10,11).

KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez hastalardır. Bu grup hastada koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha sık rastlanmaktadır. KEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalalarına göre daha iyidir (12).

Kalp Yetmezliği Etyolojileri

Dilate Kardiyomiyopati

- İdiyopatik
- Ailesel

Hipertrofik Kardiyomiyopati

Restriktif Kardiyomiyopati

Sınıflanamayan Kardiyomiyopatiler

- Fibroelastoz
- Mitokondriyal kardiyomiyopati

Spesifik Kardiyomiyopatiler

- İskemik kardiyomiyopati
- Kapak darlığı veya yetmezliği sonucu gelişen kardiyomiyopati
- Hipertansif kardiyomiyopati
- İnflamatuar kardiyomiyopati (lenfositik, eozinofilik, dev hücreli miyokardit)
- İnfeksiyoz kardiyomiyopati (chagas hastalığı, HIV, enterovirus, adenovirus, CMV, bakteriyel veya fungal infeksiyonlar)

Metabololik Nedenlere Bağlı Kardiyomiyopati

- Endokrin (tiroid hastalıkları, adrenal yetmezlik, feokromasitoma, akromegali,

diyabetes mellitus)

- Ailevi depo hastalıkları (hemokromatozis, glikojen depo hastalığı, Hurler sendromu, Fabry-Anderson sendromu)
- Elektrolit eksikliği sendromu (hipokalemi, hipomagnezemi)
- Beslenme bozuklukları (kwashiorkor, anemi, beriberi, karnitin ve selenyum eksikliği)
- Amiloid
- Ailevi Akdeniz Ateşi

Sistemik Hastalıklar

- Bağ doku hastalıkları (SLE (sistemik lupus eritematozus), poliarteritis nodoza, romatoid artrit, skleroderma, dermatomiyozit, polimiyozit, sarkoidoz)
- Müsküler distrofiler (duchenne, becker, miyotonik)
- Nöro-müsküler (friedreich ataksisi, noonan hastalığı)
- Toksinler (alkol, katekolaminler, kokain, antrasiklinler ve diğer bazı kemoterapötikler, radyasyon)

Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, miyokard hasarı (örn. miyokard enfarktüsü) sonrası geriye kalan miyositlerde ve ekstraselüler matrikste maladaptif değişiklikler gözlenir. Ventrikülde genişleme ile patolojik yeniden şekillenme (remodeling) ve kasılmanın azalması (düşük EF bu durumun ölçütlerinden biridir) bu değişikliklerin sonuçlarıdır (13,14).

Tedavi edilmemiş sistolik işlev bozukluğunun karakteristik özelliği, başlangıçta hastada belirtiler olmasa bile, bu değişikliklerin zaman içinde giderek kötüleşmesi, sol ventrikül genişlemesinde artış ve EF'de düşüştür. Bu olumsuz ilerlemeden iki farklı mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. İlki, ilave miyosit ölümüne yol açacak yeni olayların gelişmesidir (örneğin tekrarlayan miyokard enfarktüsü). Diğeri ise, sistolik işlevlerdeki azalmanın tetiklediği, özellikle nörohümoral aktivasyon gibi, sistemik yanıtlardır. Kalp yetmezliğinde aktive olan iki anahtar nörohumoral sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir

sistemidir. Bu sistemik yanıtlar, yeni miyokard hasarına ek olarak, kan damarları, böbrekler, kaslar, kemik iliği, akciğer ve karaciğere de zarar verirler ve miyokardın elektriksel stabilitesinin bozulmasının da dahil olduğu kalp yetmezliği ile ilişkili pek çok klinik durumdan sorumlu olan patofizyolojik kısır döngüyü oluştururlar. Bu iki anahtar sürecin engellenmesi, kalp yetmezliğinin etkili tedavilerinden çoğunun temelini oluşturur (13,14).

Kalp yetmezliği tanısı, özellikle erken evrelerde, zor olabilmektedir. Her ne kadar belirtiler hastayı tıbbi yardım almaya yönlendirse de, kalp yetmezliği belirtilerinin birçoğu özgül değildir ve bu nedenle kalp yetmezliği ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay olmayabilir. Kalp yetmezliği için daha tipik olan belirtiler (örneğin ortopne, paroksismal noktürnal dispne) özellikle hafif belirtileri olan hastalarda daha az sıklıkta görülür ve bu yüzden de duyarlılığı düşüktür (15,16).

2.1.3. Kalp Yetmezliğinin Semptomatik Sınıflandırması

NYHA (New York Heart Association) işlevsel sınıflaması neredeyse tüm randomize kalp yetmezliği tedavi çalışmalarında hasta seçimi için kullanılmıştır ve bu yüzden etkin tedavilerden fayda gören hastaları tanımlamak için de kullanılır. NYHA sınıf I hastaların kalp hastalığına bağlı belirtileri yoktur; NYHA sınıf II, III, IV hastaların ise sırasıyla hafif, orta ve ciddi belirtileri vardır.

Sınıf I:

Kalp hastalığı olan ama fiziksel aktivite kısıtlaması olmayan hastalardır. Sıradan fiziksel aktivite yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye veya anginal ağrıya neden olmaz.

Sınıf II:

Kalp hastalığı olan ve fiziksel aktiviteleri hafif kısıtlı hastalardır. Bu hastaların istirahat halinde semptomları yoktur. Sıradan fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrı oluşturur.

Sınıf III:

Kardiyak hastalığı olan ve bu hastalığın fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılığa neden olduğu hastalardır. İstirahat halinde rahattırlar. Sıradan fiziksel aktivitelerden daha az düzeydeki aktivite yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye veya anginal ağrıya neden olur.

Sınıf IV :

Rahatsızlık duymadan fiziksel aktiviteye imkan vermeyen kardiyak hastalığı olan hastalardır. Semptomlar istirahat halinde bile görülebilir. Fiziksel aktivite rahatsızlığı artırır (17).

2.1.4. Kalp Yetmezliğinin Belirti ve Bulguları

2.1.4.1. Kalp Yetmezliğinin Belirtileri

Özgül Belirtiler:

Nefes darlığı, ortopne, paroksismal noktürnal dispne, egzersiz toleransında azalma, halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinde azalma, ayak bileği şişliği

Daha Az Özgül Belirtiler:

Gece gelen öksürük, hışıltı (wheezing), kilo artışı (2kg/hafta), kilo kaybı (ileri kalp yetmezliğinde), şişkinlik hissi, iştahsızlık, konfüzyon (özellikle yaşlılarda), depresyon, çarpıntı, senkop

2.1.4.2. Kalp Yetmezliğinin Bulguları

Özgül Bulgular:

Juguler ven basıncında artış, hepatojuguler reflü, üçüncü kalp sesi (gallop ritmi), kalp tepe vurusunun sola kayması, kalp seslerinde üfürüm

Daha Az Özgül Bulgular:

Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal), akciğerlerde krepitasyon, akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınması (plevral efüzyon), taşikardi, düzensiz nabız, taşipne (>16 solunum/dakika), hepatomegali, asit, zayıflama(kaşeksi)

2.1.5. Kalp Yetmezliğinin Tanısal Değerlendirilmesi

1- Laboratuvar Sonuçları

Klinik olarak, kalp yetmezliği sendromu ile ilişkili potansiyel geri döndürülebilir ve düzeltilebilir nedenlerini tanımak, komorbiditeleri belirlemek, tedavi öncesi ve sırasındaki anormallikleri izlemek ve hastalığın ağırlığını belirlemek için değerlendirilir.

2- Elektrokardiyografi

Kalp yetmezliği nedeni ve yöntemi ile ilgili önemli bilgi sağlayabilir ve klinik kalp yetmezliği tanısı konan herhangi bir hastada değerlendirmenin bir parçası olarak önerilir.

3- Göğüs Radyografisi

Kalp büyüklüğü ve pulmoner parankimin değerlendirilmesini içerir.

4- Ekokardiyografi

Kalp yetmezlikli hastaların değerlendirilmesinde en faydalı tetkiktir. Kalp yetmezliğinin etyolojisi ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlar, kalp yetmezliği tedavisine kılavuzluk etmesi konusunda anahtar rol oynar.

5- Diğer Görüntüleme Modaliteleri

a- Kardiyak magnetik rezonans (KMR) görüntüleme
b- Nükleer görüntüleme

6- Sağ Kalp Kateterizasyonu

İnvazif hemodinamik monitörizasyon kalp yetmezliğinin tanısında ve hastalardaki tedavi yönetiminde faydalıdır. Sağ kalp kateterizasyonu, hemodinamik

etkilerini incelemek için egzersiz testi, inotropik veya vazodilatatör ajanların infüzyonu ile kombine edilebilir.

7- Koroner Anjiyografi

Amerikan Kalp Yetmezliği Cemiyeti altta yatan iskemik kalp hastalığı olma ihtimali yüksek olanlarda ve perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon için aday olabilecek hastalarda önermektedir.

8- Endomiyokardiyal Biyopsi

Sadece primer miyokard hastalığından şüpheleniliyorsa ve diğer dekompanzasyon nedenleri dışlandıysa endikedir.

9- Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (metabolik stres testi)

Fonksiyonel egzersiz kapasitesini objektif olarak değerlendirmek için çeşitli testler mevcuttur. En popüler klinik egzersiz testleri altı dakika yürüme testi, merdiven çıkma testi, shuttle walk test ve kardiyopulmoner egzersiz testidir (18).

10- Uyku İncelemesi

2.1.6. Kalp Yetmezliğinin Tanısal Değerlendirilmesinde Ekokardiyografinin Yeri

Ekokardiyografi görüntüleme yönteminde kardiyovasküler sistemin yapısal, fonksiyonel ve hemodinamik durumunu değerlendirebilmek için yüksek frekanslı ses dalgaları (2-7,5 MHz) kullanılmaktadır. Ekokardiyografi ile kalbin iki boyutlu (2D), M-mod, Doppler ve doku Doppler tekniği ile görüntülenmesi sağlanır. 1954 yılında İsveç'ten Edler ve Hertz ultrason ile kardiyak yapılara ve özellikle mitral kapağa ait ilk kayıtları gerçekleştirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletlerin'de Joyner ve Reid 1960'ların başında kalp muayenesinde ultrason yöntemini ilk defa klinikte uygulamışlardır. İki boyutlu inceleme 1970'lerin ortalarında, Doppler ekokardiyografi ise 1970'lerin sonlarında kullanıma girmiştir. Böylece ekokardiyografi, görüntüleme işleminden öteye giderek hemodinamik değerlendirme tekniği olarak da kabul edilmeye başlanmıştır (19,20,21).

Kardiyak boşlukların çaplarının ölçülmesi ve ventriküler sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi ekokardiyografik incelemenin temel amaçlarındandır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu miyokardın kasılma gücü, önyük, ardyük ve kalp hızının karmaşık ilişkilerinin bir sonucudur. Önyük, ventrikülün diastol sonu volümüdür ve Frank-Starling kanununa göre sistolik performans ile ilişkilidir. Ardyük ise, sistolde miyokard liflerinin kısalmasına karşı olan dirençtir. Kalp hızı, diastolik dolum zamanını değiştirerek sistolik fonksiyonu etkiler. Bu nedenle, kalp hızı artarken diastolik doluş zamanı kısalır (19,20).

Sol ventrikül atım hacmi, sistolde aortaya atılan sol ventrikül diastolik hacmidir. EF, sol ventrikül atım hacminin diastol sonu volüme oranıdır. Global sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametrelerden biridir. Sol ventrikül EF, diastol sonu hacminin ne kadarının ejeksiyona uğradığını ölçmektedir. Normal ortalama EF değeri % 66 (% 56-78) 'dır (22).

Koroner arter hastalığı, sistemik hipertansiyon, miyokarditler, kardiyomiyopatiler, hipotiroidi, nöromüsküler hastalıklar, sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli hastalıklarda sol ventrikül EF düşük bulunabilir (23,24).

- EF (Teichholz) = (SV Diastolik Çap) -(SV Sistolik Çap) / (SV Diastolik Çap)
- EF (Simpson) = (SV Diastolik Volüm) -(SV Sistolik Volüm) / (SV Diastolik Volüm)

EF, yalnızca prognostik değerinden dolayı değil (EF düştükçe sağkalım azalır), aynı zamanda çoğu klinik çalışmada hastaların (genellikle radyonüklit teknikle veya ekokardiyografik olarak ölçülen) EF'ye göre seçilmesinden dolayı da önemlidir. Sistolik kalp yetmezliğ veya düşük EF'si olan hastalarla (DEF-KY) yapılan temel klinik çalışmalara genellikle EF $\leq$%35 olan hastalar dahil edilmiştir ve günümüzde etkinliği kanıtlanmış tedavilerin sadece bu grup hastalarda etkin olduğu gösterilmiştir.

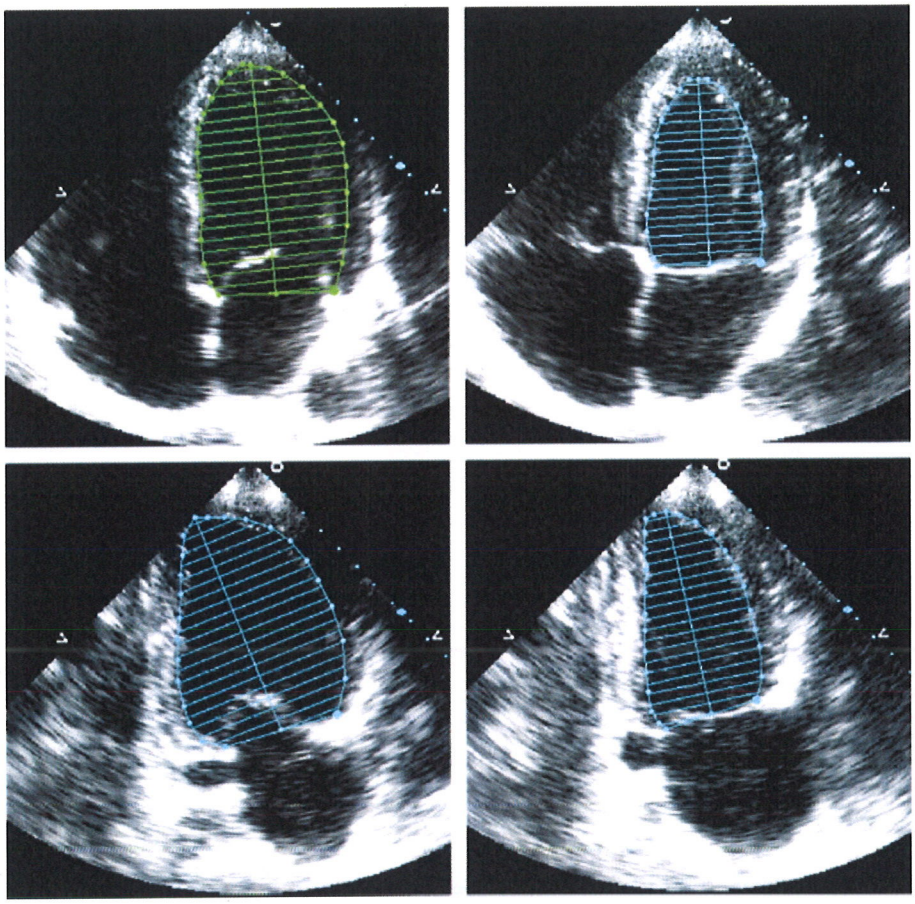
Diğer taraftan, yakın zamanda, EF >%40-45 olan ve başka kardiyak

bozukluğu olmayan (kapak hastalığı ya da perikard hastalığı gibi) kalp yetmezliği hastaları ile de çalışmalar yapılmıştır. Bu hastaların bazılarında EF tamamen normal değerlerde (genellikle >%50) olmamakla beraber, sistolik işlevlerde de büyük bir azalma görülmemektedir. Bu nedenle, bu hastaları tanımlamak için korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği terimi (KEF-KY) geliştirilmiştir. EF değeri %35-50 arasındaki hastalar bir 'gri alanı' temsil etmektedir ve büyük olasılıkla birincil olarak hafif sistolik işlev bozukluğuna sahiptirler. KEF-KY tanısı büyük oranda bir dışlama tanısı olduğundan, DEF-KY tanısına göre daha zordur. Öncelikle anemi ve kronik akciğer hastalığı gibi, hastanın belirtilerine yol açabilecek kalp dışı olası nedenler dışlanmalıdır (25,26).

Sıklıkla bu hastaların kalpleri geniş değildir ve çoğunda sol ventrikül duvar kalınlıkları ile sol atrium (SA) boyutları artmıştır. Çoğunda, bu hastalardaki kalp yetmezliğinin nedeni olarak kabul edilen diastolik işlev bozukluğunun (bu nedenle 'diastolik kalp yetmezliği' terimi doğmuştur) kanıtları mevcuttur (25,26).

İki boyutlu ekokardiyografi ile hacim hesaplanmasında birçok formüller olsa da ejeksiyon fraksiyounu değerlendirmede bugün için en çok kullanılan Simpson kuralı veya diğer adıyla diskler kuralıdır. Yöntemin temeli, ventrikülü bilinen kalınlıktaki dilimlere ayırmaktır. Sol ventrikül boşluğunun şekli düzgün ise az sayıda dilim yeterlidir. Aksi halde, hacmin doğru hesaplanması için daha çok sayıda ve ince dilime ihtiyaç vardır. Apikal dört veya iki boşluktan elektrokardiyogram (EKG) yardımı ile diastol ve sistol sonu görüntülerde endokardiyal sınır el ile çizilir ve ventrikül uzun ekseni boyunca eşit aralıklı disklere bölünür. Ventrikül eksen uzunluğunun disk sayısına bölünmesi ile elde edilen değer ile disk alanı çarpılarak disk hacmi bulunur (21,27).

Disklerin toplam hacmi ventrikül hacmini verir. Modifiye Simpson yönteminde ise ventrikülün gövde kısmının hacmi, Simpson disk hacim toplamıdır. Farklılık sadece apikal bölgenin hacminin elipsoid olarak hesaplanarak gövde hacmine eklenmesindedir. Bu şekilde ayrı ayrı sistol ve diastol sonu hacimler hesaplanarak EF hesaplanır (21,22,27).



ŞEKİL 1. Simpson yöntemi ile EF ölçümü

2.1.7. Kalp Yetmezliğinin Tanısal Değerlendirilmesinde Altı Dakika Yürüme Testinin Yeri

Eforla gelen nefes darlığı ve egzersiz kapasitesinin ve yorgunluk gibi belirtilerin değerlendirilmesinde egzersiz testleri kullanılır (28).

Bu amaçla yaygın olarak kullanılan egzersiz testlerinden biri altı dakika yürüme testidir. Etkin tedavi almayan bir hastada normal egzersiz kapasitesi semptomatik kalp yetmezliği tanısını dışlar, ancak egzersiz kapasitesi ile, EF de dahil, istirahat hemodinamik ölçümleri arasında zayıf bir bağlantı olduğu unutulmamalıdır.

1960'ların başlarında, belirli bir periyotta yürünen mesafenin ölçülmesiyle

fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için basit bir test olan oniki dakika yürüme testi geliştirildi (29). Solunumsal problemi olan hastalar için oniki dakika yürüme çok yorucu olduğundan altı dakika yürüme testi geliştirilmiştir (30). Amerikan Toraks Derneği tarafından yayınlanan rehbere göre, altı dakika yürüme testi uygulaması kolay, daha iyi tolere edilebilir ve diğer yürüme testlerine göre günlük aktiviteleri daha iyi yansıtan bir testtir (31).

Altı dakika yürüme testi, hastaların altı dakikalık bir sürede sert, düz bir zeminde hızla yürüyebileceği mesafeyi ölçerek, submaksimal fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmeyi amaçlayan bir testtir. Altı dakika yürüme testinde koridor mesafesinin kısa olması, dönüşlerin sıklığından ötürü daha çok zaman alır ve altı dakika yürüme mesafesini azaltır. Bir çok çalışmada 30 metre uzunluğunda koridor tercih edilmiştir.

Altı dakika yürüme testinde primer ölçüm altı dakika yürüme mesafesidir. Fakat oksijen saturasyonu, nabız ve dispne ölçülebilir. Altı dakika yürüme testinde hastayla birlikte yürünmemeli ve saturasyon cihazının taşınmasına yardım edilmemelidir. Hastalar, diğer hastalarla birlikte değil, yalnız yürümelidirler.

Sağlıklı kişilerde altı dakika yürüme mesafesi 400- 700 metre aralığındadır. Bunun yanı sıra yapılan birkaç çalışmada farklı metodlar uygulanarak çalışmalar arasında beklenen mesafelerde %30'a kadar bir farklılık görülmüştür. Testte düşük mesafe spesifik ve tanısal değildir. Eğer altı dakika yürüme mesafesi düşükse; yetersizliğin altında yatan sebepler araştırılmalıdır. İleri aşamada solunum fonksiyonu, kardiyak fonksiyon, kas gücü, beslenme durumu, ortopedik fonksiyon ve kognitif fonksiyon değerlendirmeleri tanıya yardımcı olabilir.

2.1.7.1.Altı Dakika Yürüme Testi Endikasyonları

1-Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasının Karşılaştırılması :

- Akciğer transplantasyonu
- Akciğer volüm redüksiyon cerrahisi

- Akciğer rezeksiyonu
- Pulmoner rehabilitasyon
- KOAH
- Kalp yetmezliği
- Pulmoner hipertansiyon

2-Fonksiyonel Durumun ölçülmesi :

- KOAH
- Kistik Fibrozis
- Periferal vasküler hastalık
- Fibromiyalji
- Yaşlı hastalar

3-Hastanede Kalış ve Ölçüm Tahmini :

- Kalp yetmezliği
- KOAH
- Primer pulmoner hipertansiyon

2.1.7.2.Altı Dakika Yürüme Testi Kontrendikasyonları

1-Kesin Kontrendikasyon :

- Geçmiş ayda, stabil olmayan anjina öyküsü
- Geçmiş ayda geçirilmiş kalp krizi

2-Relatif Kontrendikasyon :

- Dinlenme esnasında taşikardi (kalp hızı> 120/dk)
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >180 mm Hg ve Diyastolik kan basıncı > 100 mm Hg)

2.1.7.3.Altı Dakika Yürüme Mesafesine Etki Eden Faktörler

1-Mesafeyi Kısaltan Faktörler :

- Kısa boy (kısa bacak boyu)
- İleri yaş
- Kilo fazlalığı
- Cinsiyet (kadın)
- Yürüme koridorunun kısa olması (fazla dönüş)
- Pulmoner hastalık (KOAH, astım, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı)
- Kardiyovasküler hastalık (Anjina, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, stroke, geçici iskemik atak, periferal vasküler hastalık)
- Kas-iskelet sistemine ait hastalık (Artritler, ayak bileği, diz veya kalça yaralanmaları, kas zayıflıkları)

2-Mesafeyi Uzatan Faktörler :

- Uzun boy (uzun bacak boyu)
- Erkek olmak
- Yüksek motivasyon
- Hastanın testi daha önce uygulamış olması
- Testten önce performansı etkileyen hastalığına yönelik ilaç kullanımı
- Egzersize bağlı hipoksemisi olanlarda ilave oksijen kullanımı

2.1.7.4.Altı Dakika Yürüme Testini Sonlandırma Kriterleri

- Göğüs ağrısı
- Tolere edilemeyen dispne
- Bacak krampları
- Soluk görünüm ve terleme

2.2. Vitamin D

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldur. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum

homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir (32). Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkülatuar formdur. Hem vitamin D alımını ve hem de endojen yapımını göstermektedir (33). 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml D'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (33).

2.2.1. Vitamin D Kaynakları

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilmektedir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol şeklinde, hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D_3) şeklinde alınabilmektedir. Diyette D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır.

Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7 dehidrokolesterolden güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D_3) oluşmaktadır (30). Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D_3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir (31). Diyetle alınan vitamin D_2 ve vitamin D_3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkülasyona taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D_2 veya vitamin D_3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (31).

2.2.2. Vitamin D Metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D_2 ve vitamin D_3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D (25(OH)D) ye dönüştürülmektedir. Ancak D vitamininin aktif formuna dönüşmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D ($1,25(OH)_2D$) ye dönüştürülmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamin sentezinde anahtar enzimdir. 25(OH)D ise dolaşımdaki major formdur, konsantrasyonu $1,25(OH)_2D$'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir (33).

1,25 $(OH)_2D$ vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25 $(OH)_2D$ vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmaktadır (33).

1,25$(OH)_2D$ konsantrasyonunun düzenlenmesi (1 alfa hidroksilaz aktivitesinin düzenlenmesi)

1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor 23 (FGF 23) rol oynar.

1- PTH, D vitamini düzeyini arttırmaktadır.

2- Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.

3- Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.

4-FGF 23, D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF 23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO4 kotransportuna neden olmaktadır. FGF 23, 1,25$(OH)_2D$ yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25 $(OH)_2D$'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (34,35).

2.2.3. Vitamin D Reseptörleri

İntraselüler reseptörlerdir. Ca^{+2} ve P^{+4} metabolizmasının olduğu dokularda, normal dokularda (beyin, prostat, akciğer, kolon, immün sistem) ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır (35).

2.2.4. Vitamin D Fonksiyonu

1,25$(OH)_2D$'nin genel fonksiyonu plazma kalsiyum düzeyini sürdürmektir.

1- 1,25 $(OH)_2D$'nin duodenumdan Ca absorbsiyonunu arttırmaktadır. Vitamin D reseptör-retinoik asid x-reseptör complex (VDR-RXR) ile etkileşerek epitelyal kalsiyum kanal, calbindin 9K, kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) ekspresyonunu arttırmaktadır.

2- 1,25 $(OH)_2D$ ileumdan P absorbsiyonunu arttırmaktadır. D vitamini olmadığında diyetten kalsiyumun % 10-15'i, fosforun % 60'ı emilebilmektedir (32,34). Vitamin D reseptör aktivasyonu olduğunda ise kalsiyum emilimi % 30-40, fosfor emilimi ise % 80 oranında artmaktadır.

3- 1,25 $(OH)_2D$, böbrekten kalsiyum kaybını azaltmaktadır.

4- 1,25 $(OH)_2D$, kemik rezorbsiyonunu arttırmaktadır. Vitamin D receptor activator of nuclear factor kB ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmaktadır. RANKL proteoklastlarda RANK ile etkileşime girerek proteoklastların matür osteoklastlara dönüşmesini sağlamaktadır.

5- 1,25$(OH)_2D$, paratiroid glandlardan PTH sentezini ve salınımını azaltmaktadır.

6- 1,25$(OH)_2D$, 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apopitozis ve anjiogenezis üzerine odaklanmaktadır.

7- 1,25$(OH)_2D$, iyi bir immünomodülatördür. Monosit ve makrofajlar M. tüberkülozis veya bakteri lipopolisakkaridleri ile karşılaştıklarında Toll-like 2/1 (TLR/1) reseptörleri aktive olmaktadır. Böylece Vitamin D reseptör geni ve 1 alfa hidroksilaz up-regüle olmaktadır. Serum 25(OH)D düzeyi >30 ng/ml olduğunda 1,25 $(OH)_2D$ nükleusa giderek kathelisidin salınımını arttırmakta, kathelisidin ise T lenfositleri aktifleyerek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktifleyerek Ig sentezini arttırmaktadır.

8- 1,25$(OH)_2D$, insulin yapımını arttırmaktadır.

9- 1,25$(OH)_2D$, renin sentezini azaltmaktadır.

10- 1,25$(OH)_2D$, miyokardiyal kontraktiliteyi arttırmaktadır.

2.2.5. Vitamin D Düzeyleri

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major

sirkülatuar formdur. Hem Vitamin D alımını ve hem de endojen yapımı göstermektedir (36). Biyolojik aktif form $1,25(OH)_2D$ ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve sirkülatuar düzeyleri 25(OH)D den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır (36).

PTH salınımının artışına bağlı böbrekte $1,25(OH)_2D$ yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır (36,37,38).

Sonuç olarak kişide D vitamini eksik olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak $1,25(OH)_2D$ seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır. D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanmasında 25(OH)D'nin normal aralığının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Malabanan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 25(OH)D düzeyleri 11-25 ng/ml olan sağlıklı erişkinlere 8 hafta boyunca 50.000 IU vitamin D verilmesinin ardından 25(OH)D düzeylerinin ortalamadan % 100 arttığı, PTH düzeylerinin 25(OH)D düzeyi 11-25 ng/ml olanlarda % 55, 16-19 ng/ml olanlarda % 35 arttığı saptanmıştır. Ancak > 20 ng/ml olanlarda değişiklik saptanmamıştır (39). Heaney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 25(OH)D düzeyi ortalama 20 ng/ml olan kadınlarda intestinal Ca absorbsiyon etkinliği ölçülmüş, ardından $25(OH)D_3$ tedavisi verilmiştir. 25(OH)D düzeyi ortalama 32 ng/ml olduğunda intestinal Ca^{+2} absorbsiyonunun % 45-65 oranında arttığı bulunmuştur (40). Benzer birçok çalışmadan yola çıkarak 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yeteresizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (33).

2.2.6. Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'dn az olması olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olur. Dünyada bir milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünülmektedir (38,39,41). Kuzey bölgelerinde yaşayanlar, koyu tenli kişiler, > 70 yaş üstü erişkinler, geleneksel kapalı giyinen toplumlarda

yaşayanlar, kapalı alanlarda bulunanlar, BMI>30 üstündeki kişiler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullanan kişiler risk altındadır. Obezlerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle obez olmayan kişilere göre vitamin D düzeyleri obezlerde daha düşük bulunmaktadır (35).

2.2.7. Vitamin D Tedavisi

Endokrin Topluluğu, uygulama rehberlerinde yaş ve altta yatan tıbbi durumlara göre D vitamini eksikliği olan hastalar için çeşitli tedavi stratejileri önermişlerdir (42).

- 0-1 yaş arasında D vitamini eksikliği olan bebeklerde; 2000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta vitamin D_2 veya D_3 altı hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 400-1000 IU/gün idame tedavisi,
- 1-18 yaş arasında D vitamini eksikliği olan çocuklarda; 2000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta vitamin D_2 veya D_3 altı hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 600-1000 IU/gün idame tedavisi,
- D vitamini eksikliği olan bütün erişkinlerde; 6000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta vitamin D_2 veya vitamin D_3 sekiz hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 1500-2000 IU/gün idame tedavisi,
- Obez hastalarda, malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalarda yüksek doz, en azından 6000-10,000 IU/gün D vitamini ile tedavi ve 3000-6000 IU/gün dozda idame tedavisi önerilmektedir.

Ayda iki kez 50,000 IU D vitamini verilme stratejisi altı yıla kadar herhangi bir toksisite olmaksızın D vitamini eksikliği veya yetersizliğini tedavi etmekte ve rekürrensi önlemektedir (43). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; erişkinlerde altı yıl boyunca her iki haftada bir 50,000 IU ya da eşdeğer olarak 3000 IU/gün D vitamini alınması, herhangi bir toksisite olmaksızın kan 25(OH)D düzeyini 40-60 ng/mL arasında tutmada etkili bulunmuştur. Çocuk ya da erişkin, D vitamini alımının arttırılmasının sarkoidoz ve tüberküloz gibi hastalıkları içeren granülamatoz durumlar hariç bilinen hiçbir zararı yoktur. Bütün erişkinler 2000 IU/gün D vitamini almalıdır (44). Bununla birlikte, granülomatoz hastalıklar, genetik hastalıklar ya da

nadir olarak D vitamini metabolizmasını etkileyen enzimlerin polimorfizmi gibi belli durumlarda D vitamini toksisite riski artmıştır (43).

2.3. Kalp Yetmezliği ve Vitamin D İlişkisi

Vitamin D kardiyovasküler sistem üzerinde genel etkilere sahiptir (45). Vitamin D reseptörleri, vasküler düz kas hücreleri, juxtaglomerüler hücreler ve kardiyak hücrelerde tanımlanmıştır (46). Bu yüzden koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ve ani kardiyak ölümün artmış sıklığı vitamin D eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (47). Kalp yetmezliğinin ortaya çıkışı ve ilerleyişinde vitamin D durumunun delili artmaktadır. Çalışmaların çoğu, vitamin D eksikliğine sahip hastaların kötü sol ventrikül fonksiyonu ve daha büyük ventrikül çaplarına sahip olduğunu göstermektedir (48,49). Kalsiyum dengesi kalbin kasılımı için bir gerekliliktir. 1,25 $(OH)_2$ vitamin D, miyokardiyal hücrelerde kalsiyum alımının arttığını göstermektedir (50). Kalsitriol, sistemik ve intraselüler kalsiyum metabolizmasında major rol oynamaktadır. Kalsitriol, miyokardial kasılmanın düzenlenmesinde en büyük role sahiptir. 25(OH) vitamin D seviyeleri kalsitriol yapımını etkilemektedir (46).

Kalsitriol ile tedavi edilen kronik kalp yetmezlikli hayvan çalışmalarında vitamin D yüklemesinden sonra kardiyak fonksiyonların hepsinin daha iyi olduğu ve kalp ağırlığında bir azalma rapor edilmiştir (46). Kalp yetmezliği için tam tedaviye rağmen hastaların çoğunda fiziksel aktivite yetersiz kalır. Vitamin D üretimi güneş maruziyeti ile uyarılır ve eve bağımlı hastalarda bu durum sınırlanmıştır. Beslenme ile vitamin D alımı vücudun vitamin D ihtiyacını karşılamada yetersizdir (1). Vitamin D tedavisi daha yaşlı hastalarda kas fonksiyonlarını geliştirir (51). Vitamin D tedavisi uygulanan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarla yapılan bir çalışmada vitamin D nin kardiyak yeniden şekillenme (remodeling) üzerinde pozitif etkilerinin olduğu bulunmuştur (52). Başka bir çalışmada Vitamin D tedavisi uygulanan diyabetes mellituslu hastalarda vitamin D'nin endotelyal fonksiyonun geliştiğini göstermiştir (53). Önceki çalışmalarda kardiyovasküler fonksiyon, kas fonksiyonu ve endotelyal fonksiyon üzerinde olumlu etkileri bulunmuştur. Bu yüzden vitamin D, egzersiz kapasitesini ve kalp fonksiyonlarını geliştirebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza 60 hasta alınması planlanmış olup altı hastanın takip eden değerlendirmelere gelmemesi nedeniyle çalışmamızın materyalini, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran aşağıda belirtilen kriterlere uygun olarak seçilen kronik kalp yetmezlikli 54 hastadan alınan; D vitamini replasmanı öncesi (başlangıç muayenesinde) , D vitamini replasmanı sonrası (başlangıç muayenesinden 20 hafta sonra) alınan ekokardiyografik kayıtlar, altı dakika yürüme testi kayıtları ve 25-OH vitamin D seviye ölçüm kayıtları oluşturmaktadır. Bu 54 hastaya başlangıç muayenesinde ve başlangıç muayenesinden on hafta sonra vitamin D replasmanı yapıldı. Bütün hastalar Amerikan Kalp Birliği kılavuzuna göre en az bir yıldır sistolik kalp yetmezliği için ilaç tedavisi altındaydı. Çalışma esnasında ilaç tedavisinde değişiklik yapılmadı.

Bilgilendirilmiş onam formu, çalışma başlamadan önce bütün hastalardan alındı. Çalışma Helsinki deklarasyonunun prensiplerine uygun olarak düzenlendi ve Atatürk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Hasta seçiminde dikkate alınan kriterler;

a. EF % 40 ve altında olup, idiyopatik veya iskemik kalp yetmezliğinin olması,

b. Tanı almış ve tedavi altındaki NYHA Sınıf II-III kalp yetmezliğinin olması,

c. Altı dakika yürüme testinin uygulanabilirliğinin olması,

d. 25-hidroksi vitamin D seviyesi 20 ng/ml nin altında olması,

e. Ortopedik problemlerin, artritin, kladikasyolu periferik arter hastalığının ve geçirilmiş inme öyküsünün olmaması,

f. Halihazırda vitamin D tedavisi alınmıyor olması,

g. Serum kreatin seviyesinin 2,5 mg/dl den yüksek olmaması,

h. Karaciğer fonksiyon testlerinin üç kez referans aralığının üst sınırından

yüksek olmaması,

ı. Sistolik kan basıncının 100 mm/Hg den düşük olmaması,

i. Malignensi öyküsünün olmaması.

3.2. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme

Bütün hastaların ekokardiyografik ölçümleri GE Healthcare Vivid S6 ekokardiyografi cihazı ile sol lateral yatar pozisyonda alındı. Sol ventrikül end diyastolik çap ve sol ventrikül end sistolik çap, parasternal uzun aks 2D görüntüleme kullanılarak ölçüldü. Sağ atriyum ve sağ ventrikül çapları apikal dört boşluk görüntüleme ile ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Modifiye Simpson Metodu kullanılarak ölçüldü. Ekokardiyografik değerlendirme tek bir kardiyolog tarafından yapıldı. Fiziksel ve ekokardiyografik değerlendirmeden sonra altı dakika yürüme testi yapıldı.

3.3. Altı Dakika Yürüme Testi (6-DYT)

Hastalar kapalı bir mekanda, sert ve düz bir yüzey üzerinde altı dakika boyunca yürütüldü. Uygulamada, dönüşlerin sınırını belirleyebilmek için başlangıç ve bitiş noktalarında işaretler bulunan 30 metre uzunluğunda bir koridor kullanıldı. Hastaların testten iki saat önce kafeinli içecek içmeleri ve sigara içmeleri önlendi.

3.4. Vitamin D Replasmanı

25-OH vitamin D serum seviyeleri Beckman-Coulter DXI800 Otoanalizör cihazı ve aynı cihaza ait ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

Replasman tedavisine kabul edilen 25-OH vitamin D serum seviyesi 20 ng/ml'nin altında olan 54 hastaya başlangıç muayenesinde ve başlangıç muayenesinden on hafta sonra oral yolla 150.000 ünite kolekalsiferol D_3 replasmanı yapıldı. Replasman, hastaların tedaviye sadık kalmaları için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ana Bilim Dalı ile multidisipliner olarak yürütüldü.

3.5. Takip Eden Değerlendirme

Başlangıç muayenesinde değerlendirilen ekokardiyografik ölçümler, 6-DYT sonuçları ve 25-OH vitamin D seviye ölçümleri aynı metodlar kullanılarak 20. haftada tekrar değerlendirildi.

3.6. İstatiksel Analiz

Bütün istatistiksel değerlendirmelerde, SPSS (Statistical Package for Social Sciences V 20.0, Chicago, Illinois, USA) paket programından yararlanıldı. Devam eden değişkenler, ortalama ± standart sapma olarak, kategorik veri de yüzde (%) olarak ifade edildi. Grup içi farkları tanımlamak için Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Kesintili değişkenleri arasındaki farkı tanımlamak için Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Parametrik değişkenleri karşılaştırmak için eşleştirilmiş T testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel önem olarak belirtildi.

4. BULGULAR

Hastalar en az bir yıl süreyle ve tedavi boyunca kalp yetmezliğine dair ilaç tedavilerini düzenli bir şekilde aldı.

Replasman tedavisine alınan hastaların ortalama yaşı 67±10 olup hastaların % 79.6 sı erkekti.

Hastaların tamamı NYHA sınıf II veya sınıf III kalp yetmezliği semptomlarına sahipti. (%70.4 NYHA sınıf II, %29.6 NYHA sınıf III olmak üzere)

İskemik kardiyomiyopatili hastaların sayısı (% 85.1 iskemik kardiyomiyopatili , % 14.9 dilate kardiyomiyopatili olmak üzere) dilate kardiyomiyopatili hastaların sayısından daha fazlaydı.

Hastaların % 29.6'sında diyabetes mellitus, % 40.7'sinde hipertansiyon mevcuttu.

Hastaların % 35.1'i aktif olarak sigara kullanmaktaydı ve yine %35.1 hastanın atrial fibrilasyonu bulunmaktaydı.

Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlara baktığımızda; % 85.1 hasta asetil salisilik asit, % 29.6 hasta klopidogrel, % 88.8 hasta beta bloker, % 94.4 hasta ACEİ/ARB (anjiotensin converting enzim inhibitörü/anjiotensin reseptör blokeri), %14.8 hasta digoxin kullanmaktayken, hastaların tamamı diüretik kullanmaktaydı.

Kreatin, trigliserid, LDL değerleri ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırdayken, HDL değerleri normal sınırın altındaydı.

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Bazal Demografik Ve Biyokimyasal Özellikleri

	Kalp yetmezlikli hastalar (n=54)
Yaş	67±10
Cinsiyet (erkek)	43(79.6%)
NYHA sınıf II / III	38(70.4%) / 16 (29.6%)
İskemik Kalp Hastalığı	46(85.1%)
Diyabetes Mellitus	16(29.6%)
Hipertansiyon	22(40.7%)
Aktif Sigara İçiciliği	19(35.1%)
Atriyal Fibrilasyon	19(35.1%)
Asetil Salisilik Asit Kullanımı	46(85.1%)
Klopidogrel Kullanımı	16(29.6%)
Beta bloker Kullanımı	48(88.8%)
ACEİ/ARB Kullanımı	51(94.4%)
Diüretik Kullanımı	54(100%)
Digoxin Kullanımı	8(14.8%)
Kreatin (mg/dl) Seviyesi	0.97±0.18
Trigliserid (mg/dl) Seviyesi	177.45±99.91
Yüksek Dansiteli Lipoprotein (mg/dl) Seviyesi	35.05±6.45
Düşük Dansiteli Lipoprotein (mg/dl) Seviyesi	121.05±41.45
Alanin aminotransferaz (U/l) Seviyesi	20.45 ± 9.26
Alkalen fosfotaz (IU/l) Seviyesi	75.05 ± 15.74

Vitamin D replasman tedavisi alan hastalarda vitamin D replasmanı 25-OH vitamin D seviyelerinde 20 haftada anlamlı bir artışa sebep oldu(11.66 ±5.12 ng/ml den 40.72 ±14.74 ng/ml ye yükseldi($p<0.05$)).

Kalsiyum, sodyum, fosfat ve paratiroid hormon seviyelerinde 20 haftada anlamlı bir değişiklik olmadı.

Bütün hastalar 6-DYT'ni tamamladılar ve replasman tedavisi sonrası yürüme mesafesi 461.0 ±79.97 metreden 559.25 ±71.96 metreye yükseldi($p<0.05$).

Ekokardiyografik değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu 20 haftada %31.70 ±3.40 tan %35.50 ±4.00 e yükseldi ($p<0.05$). Sol ventrikül diastol sonu çapları (LVDSÇ) 20 haftada, 60.00 ± 9.67mm den 57.950 ± 9.21 mm ye; ($p<0.05$) ve sol ventrikül sistol sonu çapları (LVSSÇ) 20 haftada, 50.40 ± 6.40 mm den 48.10 ± 6.18 mm ye; ($p<0.05$) anlamlı bir şekilde azaldı. Sol atrium (LA), sağ atrium (RA) ve sağ ventrikül (RV) çapları anlamlı bir şekilde değişmedi.

Alanin aminotransferaz ve alkalen fosfataz da anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Tablo 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Vitamin D Replasmanı Öncesi Ve Sonrası Verileri

	Vitamin D replasmanı öncesi	Vitamin D replasmanı sonrası	P value
25-OH vitamin D seviyesi (ng/ml)	11.66 ± 5.12	40.720 ± 14.74	**<0.001**
6- DYT(m)	461.0 ± 79.97	559.25 ± 71.96	**<0.001**
LVEF (%)	31.70 ± 3.40 %	35.50 ± 4.00 %	**<0.001**
LVDSÇ (mm)	60.00 ± 9.67	57.95 ± 9.21	**<0.001**
LVSSÇ (mm)	50.40 ± 6.40	48.10 ± 6.18	**<0.001**
LA (mm)	42.5 ± 6.50	42.40 ± 6.60	0.818
RA (mm)	38.2 ± 6.06	38.4 ± 6.04	0.729
RV (mm)	37.8 ± 5.81	38.1 ± 5.83	0.670
Kalsiyum (mg/dl)	9.46 ± 0.45	9.64 ± 0.50	0.330
Fosfat (mg/dl)	3.48±0.97	3.52 ± 0.88	0.681
Sodyum (mmol/l)	138.45 ± 3.42	137.75 ± 3.71	0.283
PTH (pg/ml)	62.95 ± 40.40	46.45 ± 32.24	0.120
ALT (U/l)	20.45 + 9.26	22.15 ± 10.91	0.191
ALP (IU/l)	75.05 ± 15.74	86.55 ± 32.13	0.085

6-DYT, altı dakika yürüme testi ; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ; LVDSÇ, sol ventrikül diastol sonu çap ; LVSSÇ, sol ventrikül sistol sonu çap ; LA, sol atrium ; RA, sağ atrium ; RV, sağ ventrikül ; PTH, paratiroid hormon ; ALT,alanin aminotransferaz ; ALP, alkalen fosfataz.

5. TARTIŞMA

Geçmiş yıllardan bu yana kalp yetmezliğinin etkili farmakolojik ve mekanik tedavisinde aktif ve pahalı uğraşlar tanımlanmaktadır. Bu konuda önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, kalp yetmezliğine bağlı morbidite ve mortalite oranları azımsanmayacak düzeyde devam etmektedir. Bu yüzden kalp yetmezliğine bağlı sonuçların iyileşmesine sebep olan vitamin D replasmanı gibi nispeten basit bir uygulama heyecan vericidir (54).

Kronik kalp yetmezliği sol ventriküler sistolik disfonksiyona bağlı olarak gelişen ve Amerika Birleşik Devletleri, Batı Avrupa gibi bölgelerde yaklaşık olarak 5 milyon insanı etkileyen bir durumdur (55).

Bu hastalığın prognozu son 20 yıl içinde iyileşme gösterse de, teşhis koyulduktan sonraki beş yıl içinde hastaların % 50'sinde görülen ölüm, yüksek mortalitenin devam ettiğini göstermektedir (56,57,58).

Kronik kalp yetmezliğinin gelişimini inceleyen çalışmaların çoğunda steroid hormon olan vitamin D eksikliğinin mevcut olduğu gösterilmiştir (59,60,61,62,63).

Ortalama olarak insan derisinin % 5 kadarı güneşe maruz kalmakta ve günlük 14 ng/ml kadar vitamin D üretimine neden olmaktadır. Güneş ışığından koruyucu kremlerin kullanılması, kapalı ortamlarda geçirilen zamanın artması, bölgesel ve iklimsel değişiklikler derinin vitamin D sentezini azaltmakta ve vitamin D eksikliğine yol açmaktadır (2). Bununla birlikte kronik kalp yetmezlikli hastaların yaklaşık % 90'ı güneşli iklimlerde yaşasalar bile D vitamini eksikiğine sahiptirler (64,65).

Vitamin D, kalp ve damar dokusu gibi çeşitli dokularda bulunan, nüklear reseptörleri bağlayarak gen transkripsiyonunu ayarlayan steroid bir hormondur. Vitamin D tarafından kontrol edilen hormonlardan biri de renindir. Vitamin D, reninin baskılanmasında endojen inhibitör olarak görev almaktadır. Vitamin D aktivitesinin genetik olarak eksik olduğu farelerde hem vitamin D reseptörü hem de 1 alfa hidroksilaz enzim eksikliğinden dolayı hipertansiyon ve ventriküler hipertrofi gelişmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi, 25-hidroksivitamin D'yi aktif vitamin D'ye

dönüştürmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi inaktif hale getirilmiş farelerde vitamin D'nin direk uygulanması fenotipi kurtarmakta ve sol ventrikül kitlesini normalleştirmektedir. Ayrıca, tuza hassas farelere vitamin D uygulaması, sol ventrikül hipertrofi derecesini azaltmaktadır. Vitamin D analogları, sadece sol ventriküler yapıyı iyileştirmekle kalmamakta aynı zamanda kasılma ve gevşemenin fonksiyonel parametrelerini de iyileştirmektedir (54).

Preklinik veriler vitamin D tedavisinin kalp yetmezliği ile bağlantılı olan glikoz toleransı, immünite ve vasküler yeniden şekillenme (remodeling) gibi diğer yollar üzerinde de faydalı etkilere sahip olduğunu desteklemektedir (54).

Vitamin D eksikliğinin prevalansı kalp yetmezlikli bireylerde yüksektir. Çeşitli gözlemsel çalışmalar vitamin D eksikliği olan bireylerde kalp yetmezliği gelişim riskini ve kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin artmış olduğunu göstermektedir. Bütün bu veriler, vitamin D eksikliği olan bireylerde vitamin D replasmanının kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişen sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir. Günümüzde bu hipotezin doğruluğunu kanıtlamak için pek çok çalışma yapılmaktadır (54).

Shane ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada, vitamin D seviyesi ile, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak output ile değerlendirdikleri sol ventrikül fonksiyunu ve kalp yetmezliğinin şiddeti arasında orantılı bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (66).

Zittermann ve arkadaşları kontrol grubuna göre NYHA sınıf II kronik kalp yetmezlikli hastaların 25-OH vitamin D seviyelerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır (59).

Liu ve arkadaşları daha düşük 25-OH vitamin D seviyelerinin daha yüksek B-tip natriüretik peptit (BNP) seviyeleri ve plazma renin aktivitesi ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (62).

Mancuso ve arkadaşları, hipertansif spontan kalp yetmezlikli ratlarda miyokard üzerinde artmış kollajen birikiminin olduğunu, $1,25(OH)_2D$ takviyesinin

kardiyomiyosit hipertrofisini ve sol ventrikül çaplarını anlamlı bir şekilde azalttığını göstermişlerdir (67).

Coratelli ve arkadaşları, 25-OH vitamin D takviyesinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi hakkındaki ilk çalışmayı yayınlamışlardır ve çalışmalarında sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı bir gelişme ile sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çaplarda azalma bulmuşlardır (68).

Vitamin D eksikliği iki majör yolla kardiyak fonksiyonlar üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır.

Bunlardan ilki vitamin D eksikliği selüler konsantrasyonda Ca^{+2} transportuna etki ederek kardiyomiyosit disfonksiyonuna yol açar. Kalp yetmezliği, intraselüler kalsiyum aşırı yüklenmesine bağlı olarak gelişen bir durum olup hem kontraksiyon hem de relaksasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca vitamin D eksikliği kardiyomiyosit hipertrofisi, inflamasyonu ve fibrozisine katkıda bulunur. Bunun için vitamin D eksikliği miyokardiyal zararın takip ettiği kalp yetmezliğinin gelişmesinde hızlı progresyona neden olur.

İkincisi vitamin D eksikliği renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasonuna yol açar ve kardiyak fonksiyonların bozulmasına, kardiyomiyosit kaybına ve fibrozisine neden olur. Vitamin D replasmanı, renin sentezini ve plazma renin aktivitesini azaltarak kalp yetmezlikli hastalarda sol ventrikül yeniden şekillenmesinin (remodelinginin) azalmasına yol açar.

Witham ve arkadaşları'nın sistolik kalp yetmezliği olan 105 yaşlı hastada 2 doz 100.000 IU vitamin D_2 takviyesi ile plasebo grubunu karşılaştırdıkları çalışma, vitamin D_2 takviyesinin yürüme mesafesi veya immün sistem üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ve yaşam kalitesinde az bir bozulmanın olduğunu göstermiştir. Çalışma popülasyonu heterojen olup, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yine bu çalışmada B-tip natriüretik peptit (BNP) seviyeleri ve günlük furosemid dozları genel kalp yetmezliği popülasyonuna göre daha düşük bulunmuştur (69). Biz de benzer bir takviye protokolü uyguladık. Buna rağmen, fiziksel fonksiyonun iyileştiğine dair bulgularımız bu çalışmanın bulgularıyla çelişmektedir. Sol ventrikül çaplarını

değerlendirmemişlerdir, ancak biz sol ventrikül diastol sonu ve sistol sonu çaplarında anlamlı bir azalma ve ejeksiyon fraksiyonda anlamlı bir artış bulduk. Hastalarımızın bu çalışmadaki hastalardan daha genç olmaları görülen iyileşmenin sebebi olabilir. Yaşlı hastalarda ileri iskeletsel miyopati iyileşmeyi maskeleyebilir.

Schleithoff ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 93 kişiyi içeren çalışmada hastalar dokuz ay boyunca her gün 50 mikrogram vitamin D_3 ile birlikte kalsiyum alan grup ve sadece kalsiyum alan grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda her iki grupta da ekokardiyografik değerlendirme ile sol ventrikül fonksiyonlarında gelişme ve proinflamatuar sitokinlerde küçük bir artış tespit edilmiştir (70).

Boxer ve arkadaşlarının yapmış olduğu, kronik kalp yetmezliği olan 64 kişiyi içeren çalışmada hastalara altı ay boyunca haftalık 50.000 IU vitamin D_3 tedavisi verilmiştir. Bu hastalardan 34'üne ekokardiyografi yapılmıştır. Yapmış oldukları bu çalışma ile kardiyak fonksiyonlarda veya kas gücü ve egzersiz kapasitesinin objektif ölçümlerinde herhangi bir gelişme olmadığı, serum aldosteron seviyesinde ve yaşam kalitesinde bu tedavi ile ilişkili olarak iyileşme görülmüştür (71,72).

Schroten ve arkadaşları, kronik kalp yetmezliği olan 101 hastaya altı hafta boyunca günlük 2000 IU vitamin D_3 tedavisi vermiştir ve plazma renin konsantrasyonunda düşüş olduğunu göstermiştir(73).

Dalbeni ve arkadaşları, 13 hastaya 25 hafta boyunca; tedavi başında, onuncu ve yirminci haftalarda 100.000 IU vitamin D_3 verdi ve tedavi sonunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda hemen hemen % 7'lik bir artış olduğunu, randomize olarak seçilmiş on hastayı içeren plasebo grubunda ise sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda % 4'ten fazla bir azalma olduğunu göstermiştir (74).

Ford ve arkadaşları, vitamin D tedavisinin; yaşlı hastalarda, tekrarlayan kalp yetmezliği gelişimini engelleyeceğini öne sürmüştür. Buna ek olarak 25(OH)D serum seviyelerinin kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda, fonksiyonel kapasitenin bir düzenleyicisi ve belirteci olabileceğini belirtmiştir (64).

Witte ve arkadaşları, 229 (179 erkek) kronik kalp yetmezliği ve vitamin D eksikliği (kolekalsiferol<20ng/ml) olan hastayı, bir yıl boyunca vitamin D_3 replasmanı (4000 IU,günlük) yapılan ve herhangi bir kalsiyum takviyesi almayan plasebo gruplarına ayırmıştır. Altı dakika yürüme testi başlangıçta ve 12 ay sonunda yapılmıştır. Bir yıl sonra LV ejeksiyon fraksiyonuna, her üç ayda bir de böbrek fonksiyonları ve kalsiyum konsantrasyonuna bakılmıştır. Bu çalışma ile, bizim çalışmamızdan farklı olarak vitamin D takviyesinin altı dakika yürüme testinde iyileşmeye sebep olmadığı fakat bizim çalışmamızda olduğu gibi kardiyak fonksiyonlarda önemli bir iyileşmeye sebep olduğu görülmüştür (75).

Tüm bu yapılan çalışmalar ve bilgiler ışığında rutin kalp yetmezliği tedavisi almakta olan hastalar üzerinde vitamin D replasmanının, fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmede kullandığımız egzersiz testlerinden biri olan altı dakika yürüme testi ve global sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan parametrelerden olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diastol sonu ve sistol sonu çap ölçümlerini içeren ekokardiyografik parametreler üzerine olan etkisinin olumlu olacağını düşünerek çalışmamızı düzenledik ve vitamin D replasmanının bu parametreler üzerine olan etkisini olumlu olarak rapor ettik.

6. SONUÇ

Rutin kalp yetmezliği tedavisi alan sistolik kalp yetmezlikli hastalarda vitamin D replasmanının; altı dakika yürüme testi ve ekokardiyografik parametreler üzerine olan etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Sol ventrikül ejeksiyonu fraksiyonu artmıştır.
2. Sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çapları azalmıştır.
3. Altı dakika yürüme testi sonucuna göre yürüme mesafesi artmıştır.

KAYNAKLAR

1- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3): 266-281.

2- Davie MW, Lawson DE, Emberson C, Barnes JL, Roberts GE, Barnes ND. Vitamin D from skin: contribution to vitamin D status compared with oral vitamin D in normal and anticonvulsanttreated subjects. Clin Sci (Lond). 1982;63(5):461-472.

3- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr. 2004;79(3):362-371.

4- Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest. 2002;110(2):229-238.

5- Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure J Am Coll Cardiol. 2003;41(1):105-112.

6- Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3927-3935.

7- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diag- nosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008;10:933–989.

8- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93:1137–1146.

9- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ,

Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm 2011;8:1308–1339.

10- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004;43:317–327.

11- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13:18–28.

12- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejecti- on fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J 2012;33:1750- 1757.

13- McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010;362: 228–238.

14- Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. Lancet 2011;378:704–712.

15- Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diag- nosis in heart failure: which features are any use? QJM 1997;90:335–339.

16- Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation 2011;124:2865–2873.

17- Criterie commmittee, New York Heart Association, inc. Diseases of the blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis,6th edition. Boston: Little, Brown;1964.

18- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott,Williams & Wilkins; 1999.□) Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. Clin Chest Med 1994;15:421-445.

19- Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. How to obtain a good echocardiography examination: ultrasound physics, technique, and medical knowledge. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, eds. The echo manuel: Lippincott Williams Wilkins, 2006: 1-6.

20- Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Transthoracic echocardiography: M-mode, two-dimensional, and three-dimensional. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, eds. The echo manuel: Lippincott Williams Wilkins, 2006: 7-28.

21- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005; 18: 1440-63.

22- Feigenbaum H. History of echocardiography. In: Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. Feigenbaum's echocardiography. 6th ed: Lippincott Williams Wilkins, 2005: 1-11.

23- Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. Circulation. 1979; 60: 547-55.

24- Feigenbaum H. Evaluation of sistolic and diastolic function of the left ventricle. In: Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. Feigenbaum's echocardiography. 6th ed: Lippincott Williams Wilkins, 2005: 1-11.

25- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pat-hophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J 2011;32:670–679.

26- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers

FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brut- saert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:2539–2550.

27- Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of systolic function and quantification of cardiac chambers. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, eds. The echo manuel: Lippincott Williams Wilkins, 2006: 109-19.

28- Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. Congest Heart Fail 2011;17:115–119.

29- Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. CARI Report 1963;63:18. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake: correlation between field and treadmill testing. JAMA 1968;203:201-204.

30- Butland RJA, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two,□six and 12-minute walking tests in respiratory disease. BMJ 1982; 284:1607-1608.

31- ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002; 166: 111-117.

32- Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews 3. baskı, 2007 Sayfa 384-387.

33- Vitamin D Deficiency Medical Progress Michael F. Holick. The New England Journal Of Medicine. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.

34- Klinik Biyokimyada Temel İkeler Tietz 5. baskı, 2005 Sayfa 809-812.

35- The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. Medical post. Toronto: Dec4, 2007. vol43, Iss. Pg. 23, 1pgs.

36- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.

37- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-72.

38- Holick MF. High prevalence of vitamin D inade- quacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.

39- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998; 351: 805-6.

40- İç hastalıkları İliçin Biberoğlu 2. baskı 2003 Cilt 2 Sayfa 2478-2484.

41- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcom es. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18-28. (Erratum, Am J ClinNutr 2006; 84: 1253.)

42- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, 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;96:1911-30.

43- Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. Nutrients 2013;5:111-48.

44- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Rheum Dis Clin North Am 2012;38:141-60.,

45- Lee J. H, O'Keefe, J. H, Bell, D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J. Am. Coll. Cardiol. 2008, 52, 1949–1956.

46- Thomasset M, Parkes C, Cuisinier-Gleizes P. Rat calcium-binding proteins: distribution, development, and vitamin D dependence. Am J Physiol Endocrinol Metab. 1982;243(6):E483.

47- Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? J Am Coll Cardiol. 2003;41(1):105-112.

48- Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. Am J Med 1997;103:197–207.

49- Ameri P, Ronco D, Casu M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:633–640.

50- Stefan Pilz, Andreas Tomaschitz1, Christiane Drechsler, et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. Mol Nutr Food Res. 2010, 54, 1103–1113.

51- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. Osteoporos Int. 2009;20:315–322.

52- Coratelli P, Petrarulo F, Buongiorno E, et al. Improvement in left ventricular function during treatment of hemodialysis patients with 25-OHD3. Contrib Nephrol. 1984;41: 433–437.

53- Sugden JA, Davies JI, Witham MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. Diab Med. 2008;25:320 –325.

54- Deepak K. Gupta, Thomas J. Wang Journal of the American College of Cardiology, Volume 67, Issue 22, 7 June 2016, Pages 2604-2606

55- Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013;6:606–619.

56- Cubbon R.M., Gale C.P., Kearney L.C. Changing characteristics and mode of death associated with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: a study across therapeutic eras. Circ Heart Fail. 2011;4:396–403.

57- Barker W.H., Mullooly J.P., Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970–1974 and 1990–1994. Circulation. 2006;113:799–805.

58- Jhund P.S., Macintyre K., Simpson C.R. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. Circulation. 2009;119:515–523.

59- Zittermann A., Schleithoff S.S., Frisch S. Circulating calcitriol concentrations and total mortality. Clin Chem. 2009;55:1163–1170.

60- Pilz S., März W., Wellnitz B. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3927–3935.

61-Schierbeck L.L., Jensen T.S., Bang U., Jensen G., Kober L., Jensen J.E. Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all-cause mortality in heart failure. Eur J Heart Fail. 2011;13:626–632.

62- Liu L., Chen M., Hankins S.R. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults. Am J Cardiol. 2012;110:834–839.

63- Ford J.A., MacLennan G.S., Avenell A. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2014;100:746–755.

64- Kim D.H., Sabour S., Sagar U.N., Adams S., Whellan D.J. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004) Am J Cardiol. 2008;102:1540–1544.

65- Ameri P., Ronco D., Casu M. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010;20:633–640.

66- Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Addesso V, McMahon DJ. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. Am J Med. 1997 Sep;103(3):197-207.

67- Mancuso P, Rahman A, Hershey SD, Dandu L, Nibbelink KA, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. J Cardiovasc Pharmacol. 2008 Jun;51(6):559-64.

68- Coratelli P, Petrarulo F, Buongiorno E, Giannattasio M, Antonelli G, Amerio A. Improvement in left ventricular function during treatment of hemodialysis patients with 25-OHD3. Contrib Nephrol. 1984;41:433-7.

69- Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. Circ Heart Fail. 2010 Mar;3(2):195-201.

70- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Combined calcium and vitamin D supplementation is not superior to calcium supplementation alone in improving disturbed bone metabolism in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Nutr. 2008 Dec;62(12):1388-94.

71- Boxer RS, Hoit BD, Schmotzer BJ, Stefano GT, Gomes A, Negrea L. The effect

of vitamin d on aldosterone and health status in patients with heart failure. J Card Fail 2014;20:334–42.

72-Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, Vest M, Fiutem JJ, Piña IL. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol HF 2013;1:84–90.

73- Schroten NF, Ruifrok WP, Kleijn L, Dokter MM, Silljé HH, Lambers Heerspink HJ, Bakker SJ, Kema IP, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, de Boer RA. Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial).Am Heart J. 2013 Aug;166(2):357-364.

74- Dalbeni A, Delva P, Minuz P. Could vitamin D supplements be a new therapy for heart failure? Possible pathogenic mechanisms from data of intervention studies. Am J Cardiovasc Drugs. 2014 Oct;14(5):357-66.

75- Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott RG, Barnes SA, Chumun H, Kearney LC, Greenwood JP, Plein S, Law GR, Pavitt S, Barth JH, Cubbon RM, Kearney MT. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF. J Am Coll Cardiol. 2016 Jun 7;67(22):2593-603.