T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
(PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ)

KARDİYOVASKÜLER CERRAHİ HASTALARINDA AMELİYAT ÖNCESİ ve SONRASINDA D VİTAMİNİ SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Nevzat ÇAKIL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Ögr. Üyesi Nazım KANKILIÇ

ŞANLIURFA
2020

T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
(PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ)

KARDİYOVASKÜLER CERRAHİ HASTALARINDA AMELİYAT ÖNCESİ ve SONRASINDA D VİTAMİNİ SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Nevzat ÇAKIL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Ögr. Üyesi Nazım KANKILIÇ

ŞANLIURFA
2020

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlamasında yayınlanmasına kadar yoğun temposunun içinde bana vakit ayırarak her aşamada sabırla her türlü desteği sağlayan Harran Üniversitesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN'a ve Dr. Ögr. Üyesi Nazım KANKILIÇ'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Kendileri ile çalışmaktan mutluluk duyduğum pediatrik KVC uzmanları Dr. Onur DOYURGAN'a ve Dr. Ahmet İRDEM'e destekleri için teşekkürlerimi borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca beni bu zorlu süreçte hep cesaretlendiren ve yanımda olan eşim Ebru ÇAKIL'a ve oğlum Yusuf Tajdin ÇAKIL ile kızım Bejna Şevin ÇAKIL'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Nevzat ÇAKIL

2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **I**
İÇİNDEKİLER ..... **II**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **IV**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **V**
SİMGELER DİZİNİ ..... **VI**
ÖZET ..... **VII**
ABSTRACT ..... **VIII**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kardiyopulmoner Bypass Tanımı 3
2.2. Kardiyopulmoner Bypass Tarihçesi 4
2.3. Kardiyopulmoner Bypass Çalışma Sistemi 6
2.4. Kardiyopulmoner Bypass Temel Ekipmanları 7
2.4.1. Kanüller 9
2.4.2. Oksijenatörler 10
2.4.3. Venöz Rezervuar 11
2.4.4. Isı Değiştrici 12
2.4.5. Pompalar 13
2.4.6. Filtreler 14
2.4.7. Kardiyopleji 15
2.4.8. Aspirisyon Kanülleri 15
2.4.9. Tüp Set 15
2.4.10. Ultrafiltrasyon 16
2.5. Kardiyovasküler Hastalıklar 16
2.5.1. Kardiyovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi 18
2.5.2. Kardiyovasküler Hastalıkların Risk Faktörleri 18
2.5.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Cerrahi Yöntemler 19
2.6. D Vitamini Tanımı 22
2.7. D Vitamini Tarihçesi 22
2.8. D Vitamini Özellikleri 23

2.9. D Vitamini Kaynağı ve Sentezi 24
2.10. D Vitamini Etki Mekanizması 25
2.11. D VitaminiMetobolizması 26
2.12. D Vitamini Biyokimyasal Yapısı 29
2.13. D Vitamini Düzeyi 31
2.14. D Vitaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri 33
2.15. D Vitamini ve Kardiyovasküler Sistem 34
3. GEREÇ ve YÖNTEM 37
3.1. Etik Kurul İzni 37
3.2. Çalışma Grupları ve Dışlama Kriterleri 37
3.3. İstatiksel Analiz 37
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 51
7. KAYNAKLAR 56
8. EKLER 70
- Etik Kurul 71
- Tez Çalışması Orjinallik Raporu ve Beyan Belgesi 72
- Turnitin Raporu 73
- Tez Veri Giriş Formu 74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. İlk kalp akciğer makinası ve gibbon 6
Şekil 2.2. Kardiyopulmoner bypass devresi 7
Şekil 2.3. Kardiyopulmoner bypass sistemi ve ekipmanları 8
Şekil 2.4. Venöz kanül 9
Şekil 2.5. Arteriyel kanül 10
Şekil 2.6. Venöz rezervuar 12
Şekil 2.7. Oksijenatörde kompakt halde bulunan ısı-değiştirici. 13
Şekil 2.8. Pompolar 14
Şekil 2.9. D vitamini sentez ve metabolizması 27
Şekil 2.10. D vitamininin etki mekanizması 29
Şekil 2.11. $c_{27}h_{44}o_3$ (kolekalsiferol) 30
Şekil 2.12. $c_{28}h_{44}o_3$ (ergokalsiferol) 31
Şekil 4.1. İdrar değişkeni örneklem ve güç X-Y grafiği 49
Şekil 4.2. Vitamin D değişkeni örneklem ve güç X-Y grafiği 50

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Serum 25 (oh) d vitamin değerlerinin yorumu 33
Tablo 4.1. Hastalara ait cinsiyet ve yüzde verileri.....38
Tablo 4.2. Hastalara ait demografik veriler.....38
Tablo 4.3. Yapılan operasyonlar.....39
Tablo 4.4. Hastalara ait diğer tanımlayıcı istatistik değerler.....40
Tablo 4.5. Skewness, kurtasis değerleri.....41
Tablo 4.6. Bağımlı değişkenlerin analizi 42
Tablo 4.7. Ameliyat öncesi ve sonrası idrar hacminin değerlendirilmesi.....43
Tablo 4.8. Ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D seviyesinin değerlendirilmesi 44
Tablo 4.9. Ameliyat öncesi ve sonrası idrar çıkışının vitamin D seviyesine etkisi 45
Tablo 4.10. Perfüzyon süresi, kros klemp süresi ve flowun ameliyat sonrası vitamin D ile olan ilişkisi.....46
Tablo 4.11. Hastaların BSA ve Htc giriş değerleirinin ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D ile olan ilişkisi.....47
Tablo 4.12. Hastaların yaşı ile ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D ile olan ilişkisi.....48
Tablo 4.13. İdrar değişkeni için güç analizi 49
Tablo 4.14. Vitamin D değişkeni güç protokolü 50

SİMGELER DİZİNİ

UVB	Ultraviyole-B
DVit	D Vitamini
Vitamin D2	Ergokalsiferol
Vitamin D3	Kolekalsiferol
1,25(OH)2D	DihidroksiVitamin D
PTH	Parathormon
DNA	Deoksiribonükleik Asit
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
SVC	Süperior Vena Kava
IVC	İnferior Vena Kava
BSA	Vücut Yüzey Alanı
VCI	Vena Kava İnferior
VCS	Vena Kava Süperior
UF	Ultrafiltrasyon
KVH	Koroner Arter Hastalığı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
TEKHARF	Türk Erişkinlerde Koroner Kalp Hastalığı Ve Risk Faktörleri
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UV	Ultraviole
AHA	Amerikan Kalp Derneği
KABG	Koroner Arter Bypass Greft
DVR	D Vitamini Reseptörünün
TRP	Transient Receptor Potential
DBP	D Bağlayıcı Proteine
FGF23	Fibroblast Büyüme Faktörü 23
RXR	Retinoid X Reseptörü
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi

ÖZET

KARDİYOVASKÜLER CERRAHİ HASTALARINDA AMELİYAT ÖNCESİ ve SONRASINDA D VİTAMİNİ SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Nevzat ÇAKIL

Perfüzyon Teknolojisi, Yüksek Lisans Tezi

Son zamanlarda yayınlanan çalışmalara göre düşük D vitamini düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleriyle (yaş, diyabet, obezite, metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği) ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra D vitamin eksikliğinin karotis intima media'da olan kalınlıkta artış, endotelyal disfonksiyonu ve koroner arter kalsifikasyonu gibi subklinik kardiyovasküler hastalıklar ve total mortalitedeki artış ile ilişkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara göre D vitamin düzeyi düşük olan kişilerde kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite düzeyi normal olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmaya kardiyovasküler cerrahi operasyonuna alınan 38 (18 erkek, 20 kadın) pediatrik ve çocuk hasta dahil edilmiş olup, hastalardan ameliyat öncesi ve sonrası venöz kan örnekleri alınmıştır. 25-OH vitamin D ölçümü ECLIA yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler SPSS 25,0 programında, güç analizi ise Gpower programında yapıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların ameliyat öncesi ortalama Vitamin D değerleri 19,253 ng/mL, ameliyat sonrası ise ortalama Vitamin D değerleri 13,962 ng/mL olarak ölçülmüştür. Yapılan çalışma sonucunda ameliyattan sonra ve önce ölçülen vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($Z=-4,839$ ve $p=0,000$ $p<0,001$). Hastaların BSA değerinin ameliyat öncesi ($r=-0,352$, $p=0,030$) ve sonrası ($r=-0,335$, $p=0,040$) vitamin D ile negatif anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Hastaların yaşı ile ameliyat öncesi ($r=-0,361$, $p=0,026$) ve sonrası ($r=-0,320$, $p=0,050$) vitamin D ile negatif anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmaya göre hastaların ameliyat öncesi ortalama D vitamini değerleri 19,253 ng/mL olup, bu değer 20 ng/ml'nin altındadır. Bu durum bize D vitamin değerlerinin kalp hastalıkları açısından önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca D vitamini seviyesinin preoperatif dönemde yüksek olması postoperatif mortalite üzerinde azaltıcı etkili olduğu anlaşılmış, daha düşük D vitamini seviyelerinin hastaların daha kötü klinik seyrine neden olabileceği de anlaşılmıştır. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlara göre düşük yaş ve BSA değerlerine sahip olan hastalarda Vitamin D değerleri yüksek çıkmıştır. Buna göre yaşı ve vücut yüzey alanı yüksek olan hastalarda Vitamin D değerleri düşük çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: Kardiyovasküler hastalıklar, D Vitamini, 25(OH)D, Kardiyopulmoner bypass

ABSTRACT

INVESTIGATION OF D-VITAMIN LEVELS BEFORE and AFTER SURGERY IN CARDIOVASCULAR SURGERY

Nevzat ÇAKIL

Perfusion Technology, Master's Thesis

According to recently published studies, low vitamin D levels have been found to be associated with cardiovascular risk factors (age, diabetes, obesity, metabolic syndrome, chronic kidney failure). In addition, there are studies showing the relation of vitamin D deficiency with increase in thickness in carotidintima media, subclinical cardiovascula diseases such as endothelial dysfunction and coronary artery calcification, and increase in total mortality. Studies show that people with low vitamin D levels have significantly higher cardiovascular mortality and all-cause mortality than those with normal levels.

38 Infant and pediatric (18 men, 20 women) undergoing cardiovascular surgery patients were included in the study, and venous blood samples were taken from the patients before and aftersurgery. 25-OH vitamin D measurement was perform edusing the ECLIA method. Statistical analysis was done in SPSS 25.0 program, power analysis was done in Gpower program. P <0.05 was considered statistically significant.

Preoperative mean Vitamin D values of the patients were 19,253 ng / mL, and postoperative mean Vitamin D values were measured as 13,962 ng / mL. As a result of the study, it was observed that there was a statistically significant difference between vitamin D levels measured before and after surgery (Z = -4.839 and p = 0.000 p <0.001). It was found that the BSA values of the patients had a negative significant correlation with pre-operative (r =0.352, p = 0.030) and postoperative (r = -0.335, p = 0.040) vitamin D.There was a significant negative correlation between the age of the patients and pre-operative (r = - 0.361, p = 0.026) and postoperative (r = -0.320, p = 0.050) vitamin D levels.

According to our study, the pre-operative average vitamin D values of the patients are 19,253 ng / mL, this value is below 20 ng / ml. This status shows that vitamin D values are important for heart diseases. It has been understood that the preoperative high level of vitamin D has an effect on postoperative mortality, and lower vitamin D levels may cause a worse clinical course of the patients. In addition, according to the results we obtain, Vitamin D level with low age and BSA values washigh. Accordingly, vitamin D values were found to be low in patients with high age and high body surface area.

Keywords: Cardiovascular diseases, Vitamin D, 25 (OH) D, Cardiopulmonary bypass.

1. GİRİŞ

D vitamini; temel olarak ultraviyole-B ışınları maruziyeti ile insan vücudunda oluşturulabilen, aynı zamanda diyetle de alınabilen sekosteroid bir hormondur. Reseptörleri insan vücudunda; ince bağırsak, böbrekler, endotel, miyokard, deri, düz kas, akciğer, beyin, prostat, pankreatik β hücreleri, kolon, meme, monosit ve makrofajların da bulunduğu 30'dan fazla dokuda tanımlanmıştır ve işlev göstermektedir (1,2).

İnsanlarda D vit'in ana kaynağı (% 95); derinin güneş ışınlarına maruz kalması sonucu ultraviyole-B (UVB) ışınları, deride doğal olarak bulunan veya lanolinden elde edilen 7-dehidro-kolesterolden vitamin D3 oluşturur. Diyetle ise; ergokalsiferol ve kolekalsiferol olarak; tereyağı, süt, yulaf, tatlı patates, yumurta sarısı, sıvı yağlar, karaciğer, yağlı tuzlu su balıklarından olan somon, sardunya ve ton balığından alınabilir (3,4).

D vitamini (Dvit), yağda eriyen vitaminler arasında yer almaktadır. Endokrin bezler tarafından üretilmemesine rağmen; etki mekanizmasının tiroid ve steroid hormonlara benzemesi ve moleküler değişikliğe uğrayarak uzaktaki hedef hücreleri etkilemesi sebebi ile hormon olarak sınıflandırılmaktadır. Hormonlar arasında özel ve tek olma sebebi, deride güneş ışığı maruziyetine bağlı olarak organizmada üretilebiliyor olmasıdır. Üst derece organizmalar için esansiyel bir sekosteroid olan Dvit (kalsiferol) doğada iki formda bulunur.

- Mantarlarda bulunan ergokalsiferol (vitamin D2)
- Omurgalılarda bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) (4,5)

Diyetle alınmış veya deride sentezlenmiş Dvit'in aktivasyon için iki hidroksilasyon aşaması geçirmesi gerekir. İlk hidroksilasyon sonucu, dolaşım yolu ile geldiği karaciğerde 25(OH)D formu oluşur. Bu form biyolojik olarak inaktif olsa da, kanda en yüksek seviyede dolaşan ve Dvit seviyesi ölçümünde kullanılan formdur.

İkinci hidroksilasyon ise, 1-α-hidroksilaz tarafından özellikle böbreklerde gerçekleşir ve D vitaminin trakrin, otokrin ve parakrin fonksiyonlarındabiyolojik aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D- [1,25(OH)2D] oluşmuş olur (1,2).

D vitamini eksikliği dünya çapında yaygın bir problem olarak görülmektedir. Bu durumun temel sebebi ise; güneş ışınlarından yetersiz yararlanma ve diyetle alımın eksik olmasıdır. Yapılan bölgesel çalışmalarda, ekvatordan uzaklaşıldıkça hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık oranlarının artığını göstermiştir. Bazı çalışmalarda kötü vitamin D durumu ile arteriyel hipertansiyon insidansı ve prevalansı arasında ilişki (1,2).

D vitamini eksikliği, kalsiyum dengesinin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Nativ ve aktif D vitamini analoglarının suplemantasyonu parathormon (PTH) düzeyindeki yükselmeyi düşürür. Bu durum parathormonun, miyokard ve damar duvarı üzerine olan olumsuz etkilerini azaltarak kalp üzerine koruyucu etki sağlar. Ayrıca parathormon kan basıncını artırır ve ani kardiyak ölüm dahil kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (3,4).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini ve sık görülen kardiyovasküler hastalıklarla etkileşimine inceleyecek olursakkardiyovasküler hastalıklarda yüksek kan basıncı, koroner arter hastalığı ve inmedir. D vitamini, vasküler hastalıkların patogenezinde rol alır. Endotel hücreleri vitamin D için hedef hücrelerdir. İskemik kalp hastalığı riski olan insanlarda, serum D vitamininin seviyelerinin vasküler kalsifikasyon ile ters ilişkili olduğu gösterilmiş. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda D vitamini konsantrasyonunun, kan basıncı seviyeleri ile ters orantılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (1-3). Bu çalışmanın amacı, kalp ameliyatı olmuş hastaların dosyaları üzerinde inceleme yaparak ameliyat öncesi ve ameliyat sonrasında D Vitaminin düzeylerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyopulmoner Bypass Tanım

Kardiyopulmoner bypass (KPB): Akciğerlerin gaz değişimi ve kalbin pompalama fonksiyonunun geçici bir sürekalp akciğer makinası adı verilen bir cihazla devam ettirilmesi işlemidir. Hastanın venöz sistemi ile kalp akciğer makinası arasına bazı damar kanülleri bağlanır ve bu fonksiyonlar bu sistemle devam ettirilir. Hastanın sistemik oksijenden bakımından yoksun kanı kalbin sağ atriumundan cihaza yönlendirilir ve kanda gaz değişimi sağlanır (oksijen verilirken karbondioksit uzaklaştırılır). Yeni oksijenlendirilmiş kan cihazdan tekrar hastanın venöz sistemine aortundan gönderilir.

Kardiyopulmoner bypass, total ve kısmi kardiyopulmoner bypass olmak üzere ikiye ayrılır. Kalbe gelen tüm sistemik venöz kanının tutulması ve KBP devresinde toplanarak hastaya geri dönmesi Total kardiyopulmoner bypass'tır. Total kardiyopulmoner bypass en iyi şekilde ya superior vena kava ve inferior vena kavanın her ikisinin direkt kanülasyonu ya da sağ atriyumdan iki aşamalı tek bir venöz kanül kullanımı yoluyla kurulur. Kısmi kardiyopulmoner bypass ise sistemik kanın bir kısmının kalbe dönerek aorta pompalanması durumudur. Total kardiyopulmoner bypass isetüm mevcut sistemik venöz kan dönüşünün atrium yerine pompa oksijenaratörüne olması olarak adlandırılır. Total KPB kısmi KPB'tan daha az tolere edilir. Bunun sebebi tam olarak anlaşılamamıştır ama pulmoner kan akımının bir miktar da olsa devamı ile ilgili olabilir. Vücut, pulmoner kan akımının yokluğuna ve hafif pulsatil veya nonpulsatil aort basıncına alışkın değildir.

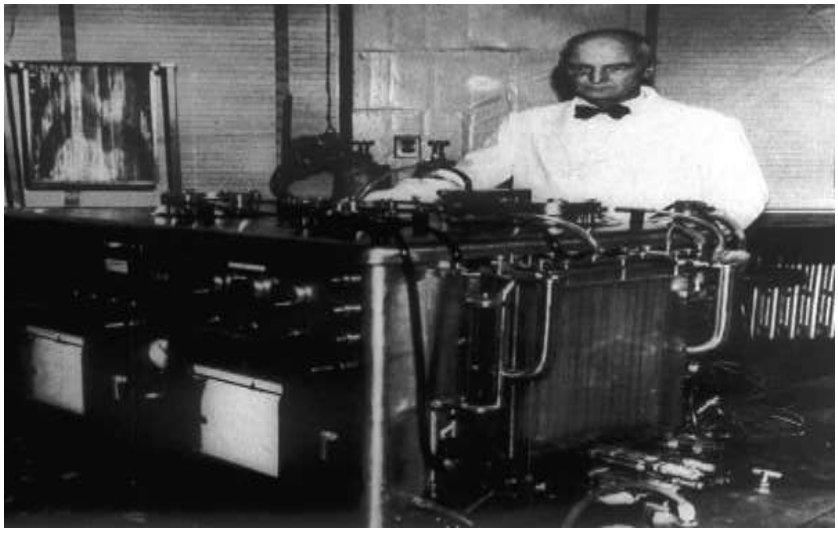
KPB'ın etkisi her hastada değişkendir. Bazı durumlarda KPB hastayı hiç etkilemezken bazı durumlarda mortaliteyi, bazı durumlarda da morbiditeyi artırabilir. Bu olasılıkla rdirekt olarak hastanın risk faktörleri ile bağlantılıdır.

2.2. Kardiyopulmoner Bypass ve Tarihçesi

Cerrahi açıdan kalbe dokunulmaması gerektiği fikri nedeniyle uzun yıllar kalbe herhangi bir cerrahi müdahaleyapılmamıştır. Hatta kalp yaralanmalarında dahi kalbe dokunulmaması, kalp cerrahisinin başlamasını oldukça geciktirmiştir (6). Bu fikir 16. ve 17. Yüzyılda reddedilmeye başlamıştır.

- 17. Yüzyıldan bu yana kalbi bypass etmek için ilk olarak dolaşım fizyolojisinin tam olarak anlaşılması ve dolaşımı temin edecek olan fakat kanın pıhtılaşmasını da önleyecek eşzamanlı dolaşımın ve ventilasyonun devamı ile alakalı çalışmalar yapılmıştır (8, 9).
- 1761'de Morgagni otopsi incelemelerine dayanarak ilk defa kalp tamponatını tanımlamıştır (7).
- 1813 yılında Le Gallois tavşan üzerinde karotis arterlerden beynin kanlanmasını sağlayarak EKD düşüncesini ilk olarak ortaya atmıştır (10).
- 1895 yılında ise Jacobi bir hayvanın akciğerini vücudun dışına almış, bu akciğeri mekaniksistemle oksijenlendirerek kanı üzerinden geçirmiştir. (11)
- 1885'te Von Frey ve Gruber ise dönen bir silindir içine konan ince bir film üzerinden kanın akmasıyla gaz değişiminin gerçekleştirildiği bir kan pompası tanımlamışlardır (10).
- 1891 yılında St. Louis'de perikardiyal yaralanma ile gelen 22 yaşındaki erkek hastaya Dr. Henry Dalton tarafından 4.interkostal aralıktan yapılan insizyonla perikardiyal tamir ile kalbe ilk sütürasyon işlemi gerçekleşmiştir (12).
- 1910'da Carrel, koroner cerrahisinde anastomoz teknikleri tevsiye ederek deneysel KABG cerrahisinin ön adımını attı (13).
- 1915'te Jay McLean, henüz tıp öğrencisi olduğu zamanlarda, bir antikoagülan olan heparini keşfetmiştir (8, 9).
- 1937'de John Gibbon ilk defa insan yaşamının yapay bir dolaşım cihazı sayesinde sürdürülebileceğini tanımlamıştır (8).
- 1937'de J.Jongbloed, Mario Dogliotti, Clarance Crafoord, Clarance Dennis, kalp akciğer makinası üzerinde çalışmalar yapmışlardır (8, 14).

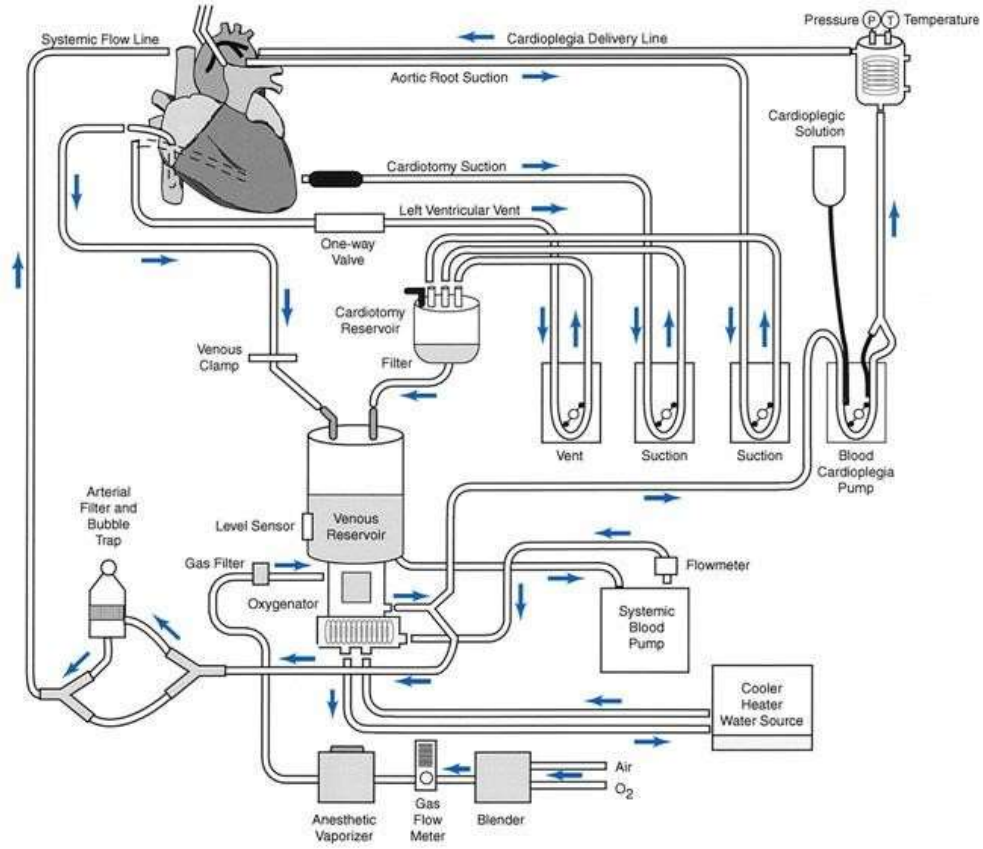
- 1950’de Gordon Bigelow ve arkadaşları vücutta hipotermi oluşturma tekniğini kullanmışlardır (10, 15).
- 1951’de Clarance Dennis ve arkadaşları ürettikleri kalp akciğer makinasını kullanarak, Atrial Septal Defekt’i(ASD) kapatma girişiminde başarılı olmuşlardır (10).
- 1951’de Mario Dogliotti kalp akciğer makinasını mediastinumdan tümör rezeksiyonu için kullanmıştır.
- 1952 yılında Forrest Dodrill mekanik pompayı yardımıyla sol ventrikülü ekarte etmiş ve mitral kapak ameliyatını gerçekleştirerek ilk sol kalp bypass işleminde başarı sağlamıştır (8, 14).
- 1952’deyine Forrest Dodrill ve arkadaşları kalp akciğer makinasını kullanarak konjenital pulmoner daralması olan bir çocuk hastada ilk sağ kalp bypass işlemini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir (8, 10, 14).
- 1953’te John Gibbon, International Bussines Machine (IBM) şirketiyle yeni bir kalp akciğer makinası tasarlayarak 6 Mayıs 1953’te John Gibbon kalp akciğer makinası sayesinde ilk kardiyak ameliyatını başarılı bir şekilde gerçekleştirmiştir (8, 10, 14).
- 1955'te Kirklin ve Mayo klinikte kalp akciğer makinasını kullanılarak başarılı ameliyatlara başlanmıştır. Dewall ve Lillihei ise bubble oksijenatörü bularak KPB makinasını 1955'te kullanmaya başlamışlardır (15).
- 1955’te John Kiklin, John Gibbon’un kalp akciğer makinasını geliştirerek ilk başarılı kardiyak tamiri gerçekleştirmişlerdir (10).
- 1992’de De Wall ve C.Walton Lillehei, kros- sirkülasyona bubble oksijenatörü dâhil etmişler, anevrizma cerrahisinde çalışan Denton Cooley ve DeBakey de açık kalp ameliyatı girişiminde bulunmaya karar vermişlerdir (9, 10, 13).



Şekil 2.1.İlk kalp akciğer makinası ve Gibbon(8)

2.3. Kardiyopulmoner Bypass Çalışma Sistemi

Kalp akçiğer makinesinin cihazının çalışma mekanizması; ilk olarak venöz kanın yer çekimi etkisiyle, vakum sistemi yardımıyla süperior vena kava (SVC) ve inferior vena kava‟ya (IVC) yerleştirilen venöz kanüller sayesinde rezervuara akışı veya yine bu akış sağ atriyuma konulan tek kanül twostagekanül'ün rezervuardaki venöz hatta bağlanmasıyla sağlanır. Daha sonra rezervuarda toplanmış olan kan buradan santrifugal pompa veya roller pompa yardımıyla membran oksijenatör veya bubble oksijenatör boyunca hareket ederek ve asendan aorta yerleştirilmiş olan bir aort kanül vasıtasıyla arteriyel sisteme pompalanarak geri döner. Gerçekleştirilen bu işlem operasyon süresince sürekli olarak devam eder (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kardiyopulmoner Bypass Devresi (16)

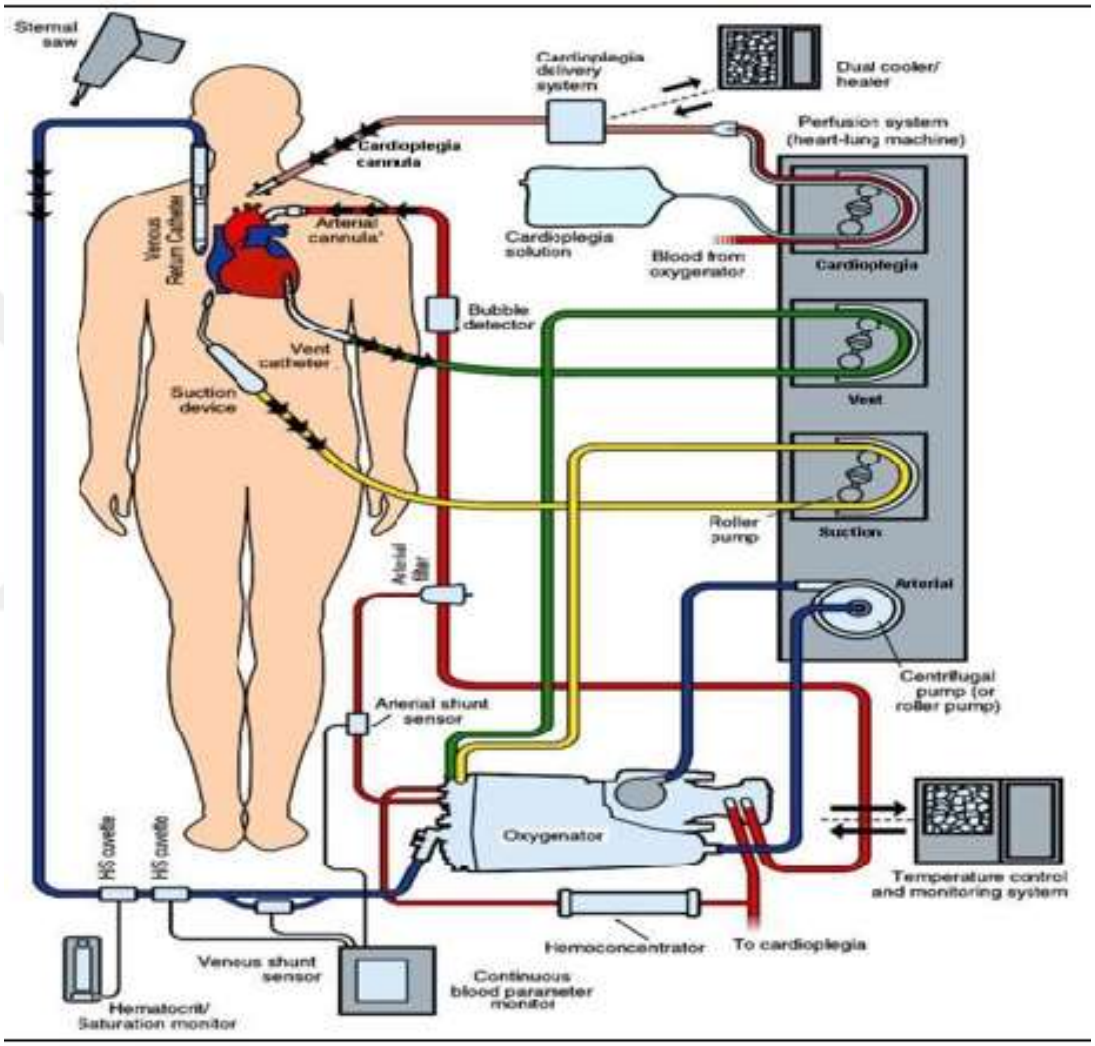
KPB, Kalp Akciğer Makinesi olarak adlandırılan bir cihaz tarafından gerçekleştirilir. Cihazın ana amacı; hastadan alınan oksijenden yoksun venöz kanın bir rezervuara toplanması ve bu kanın oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek hastanın arteriyel sistemine geri verilmesidir (17).

2.4. Kardiyopulmoner BypassTemel Ekipmanları

KBP işleminde kullanılan ana ekipmanlar aşağıda yer almaktadır.

- ✓ Venöz ve Arteriyel kanüller
- ✓ Venöz rezervuar ve oksijenatör
- ✓ Roller ve santrifugal pompa
- ✓ Filtreler ve bubble tuzaklar
- ✓ Konnektör ve devre(tubing) sistemi

- ✓ Kardiyopleji
- ✓ Aort kök venti ve sol atrial vent
- ✓ Hemofiltrasyon ya da ultrafiltrasyon
- ✓ Isı değiştiriciler



Şekil 2.3. Kardiyopulmoner bypass sistemi ve ekipmanları (18)

2.4.1. Kanüller

Venöz kanül

Venöz kanüller hastanın kanının yer çekimi yardımıyla venöz rezervuara drenajı için gerekmektedir. Kanülün boyutu KPB işlemi için istenen akıma göre vücut yüzey alanı (BSA) hesaplanarak seçilir (19). Esnek plastikten yapılan bu venöz kanüller kanülde tutulma olmaması için içten tel sarmalıyla desteklenmiştir. Kanül ucu düz ya da açılı olabilir (20). Kanüller iki aşamalı (two stage) ya da tek aşamalı (single stage) olabilir. Venöz kanül kullanılarak santral ve periferik olarak iki yolla kanülasyon yapılır. Santral venöz kanülasyon superior ve inferior vena kavalardan bikaval kanülasyon veya sağ atriumdan atriyokaval kanülasyon olarak yapılır. Periferik venöz kanülasyondaysa femoral ve internal jugüler venler kullanılarak yapılır (21).



Şekil 2.4. Venöz kanül

Arteriyel kanül

Arteriyel kanül periferik olarak karotis, aksiller, femoral arterlere ve santral olarak asendan aortanın sağ brakiosefalik trunkusun proksimaline uygulanır. Kullanılacak olan kanülün boyutu BSA' ya göre hesaplanır. Aort kanülünün uç kısmı en dar yeridir. Bu bölgede oluşan yüksek hızlı jet akımlar türbülans ve kavitasyona

sebep olur. Jet akıma bağlı ateroemboli, diseksiyon ve hemoliz gibi komplikasyonlar gelişebilir. Yetişkinlerde arteriyel basınç 150-180 mmHg civarında olmalıdır. Basınç 300 mmHg ve üzerinde olduğunda arteriyel hatta daralma, aort kanülün yönünün ters olması veya diseksiyon düşünülmelidir (19,20).



Şekil 2.5. Arteriyel kanül

2.4.2. Oksijenatörler

Oksijenatörler venöz kanı geniş bir yüzeye yayarak oksijenlenmesini sağlama görevini üstlenir. Buradaki en önemli işlev kanın hemolizini önleyerek kanın şekilli elemanlarının zarar görmesini minimum seviyede tutmaktır. Yani kısaca oksijenatörler ameliyat sırasındafonksiyon dışı bırakılan akciğerlerin görevini üstlenmektedir. Oksijenatörler, membran oksijenatörler ve bubble oksijenatörler olmak üzere iki çeşittir. Çoğu işlemlerde membran oksijenatörler tercih edilmektedir (22).

Bubble Oksijenatörler

Oksijenatörün içinde yer alan hava kabarcıkları kan içinde bulunan küçük boşluklardan geçer. Bu şekilde oksijen, oksijen miktarı azalmış olan kan ile direkt olarak difüzyon sahasında karşılaşır. Bu yolun dezavantajı ise uzun süren KPB ameliyatlarında kanın şekilli elemanlarının zarar görmesidir (23).

Membran Oksijenatörler

Oksijenatörün içinde bulunan ince membran üzerinden oksijen ve karbondioksit geçişi olur. Böylece kan ve gaz teması gerçekleşmez. Bu gaz değişiminin en önemli özelliği oksijenin ve karbondioksitin kandaki çözünürlüklerinin farklı olması sayesinde difüze olabilmeleri ve membrandaki basınç farklarıdır. Böylece kanın şekilli elemanlarının gördüğü zarar azaltılmış olur. Ayrıca mikser dediğimiz alet ile %100 oksijen yerine kuru hava- oksijen karışımı kullanılabilir. Bu şekilde oksijenin parsiyel basıncı da kontrol altına alınabilir (24).

2.4.3. Venöz Rezervuar

KPB işleminde vena kava inferior ve vena kava süperiora çift kanül yerleştirilmesi yahut da tek kanülün sağ atriyuma yerleştirilmesi yoluyla kanın akıtılarak toplandığı kısımdır. Ayrıca cerrahi alandaki kan da aspire edilmek suretiyle venöz rezarvuarda toplanan kana katılır. KPB esnasında kanın depolama birimidir. Oksijenatör ilekullanıldığında arteryel pompa başlığın öncesinde yer almaktadır. Venöz rezarvuarın kapasitesi infant, pediatrik ve yetişkin için çeşitlilik göstermektedir. Ayrıca rezarvuara kan, sıvı ve ilaç uygulamaları da yapılabilmektedir. Yine KPB‟da aniden kesilen venöz dönüş sorunlarında perfüzyonistin müdahale etmesine zaman kazandırmaktadır. Venöz rezarvuar iki çeşittir. Birincisi torba şeklinde bükülebilen kapalı tip rezarvuar ikincisi ise açık tip olan sert plastik kaptır. Kapalı tipteki rezarvuarda kanın azalmasıyla kollaps meydana gelebilmektedir. Bu nedenle masif hava emboli gelişmesi riski daha azdır. Sistemin hava alması durumunda ise çıkarılması zor olabilmektedir. Açık tipte ise tam aksine masif hava embolisi gelişme riski daha fazladır fakat bunun yanında

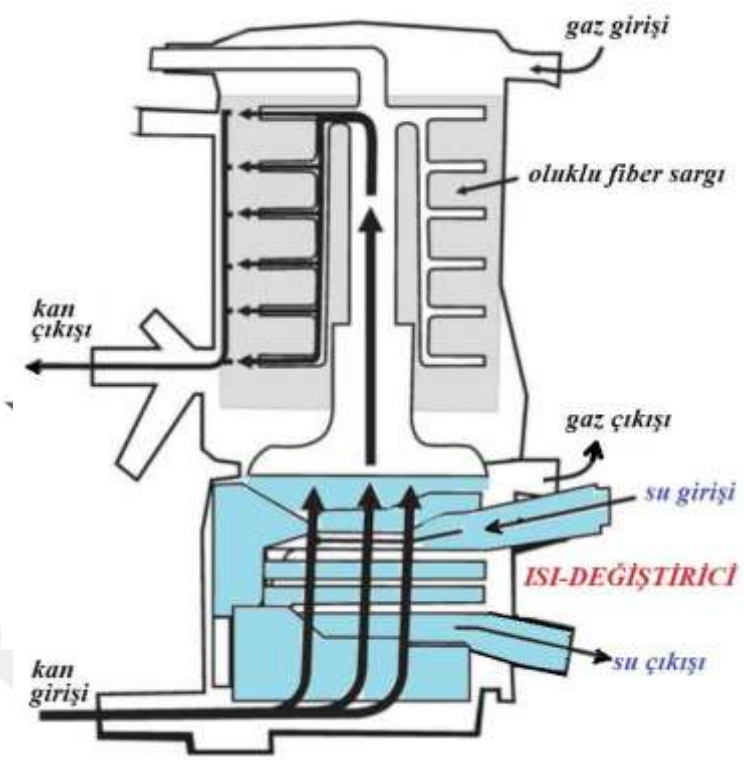
sistemdeki havaları almak daha kolaydır. Ayrıca venöz dönüş anomalileri gelişmesinde vakum yardımıyla dönüşün artırılması sağlanabilmektedir (25).



Şekil 2.6. Venöz rezervuar (26)

2.4.4. Isı Değiştirici

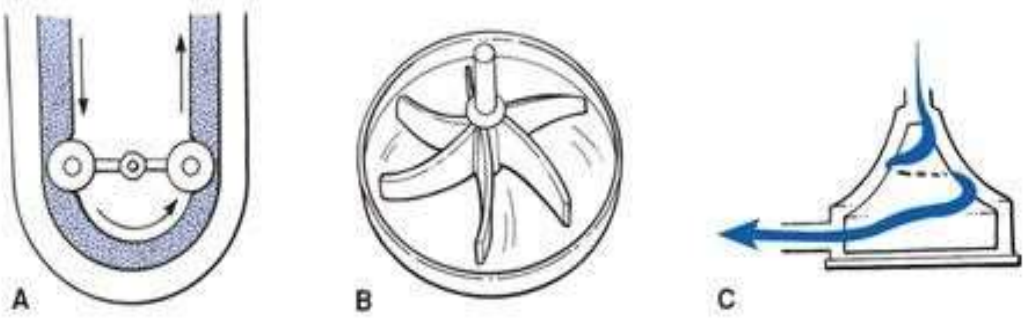
Kanın ısıtılıp soğutularak ve dolayısıyla internal ısıtma-soğutmayı sağlayarak hastanın mevcut ısısını değiştirmek veya regüle etmek amacıyla kullanılan değiştiriciler genel olarak oksijenatörler ile kompakt halde bulunurlar (Şekil 2.7). Isı değiştiricilerinde bulunan su giriş ve su çıkış konnektörlerine ısıtıcı-soğutucu cihazdan gelen hatlar bağlanır. Isıtıcı-soğutucudan gelen suyun doğrudan kan ile temas etmemesi oldukça önemli bir gerekliliktir. Aksi takdirde hastada enfeksiyon gelişir. Günümüz şartlarında ısı-değiştirici cihazlarda, düşük bir insidans da olsa su fazından oksijenatörün kan fazına su sızıntısı gerçekleşebilmekte ve bu durum da non-tuberculous mycobacteriaenfeksiyonuna yol açabilmektedir (27). Bunun önlenmesi için, perfüzyon başlamadan önce ısı-değiştirici cihazda su sızıntısı testi yapılmalıdır. Bunların yanı sıra kan ile ısıtıcı-soğutucu cihazdan gelen su arasındaki ısı gradiyentinin 10 °C 'yi geçmemesine dikkat edilmelidir. Aksi takdirde gradiyentin 10 °C 'yi aşması halinde mikro hava embolisi gelişebilir (28).



Şekil 2.7. Oksijenatörde kompakt halde bulunan ısı-değiştirici (27)

2.4.5. Pompalar

Ekstrakorporal dolaşım sırasında akciğerlerin görevini oksijenatörlerin üstlendiği gibi kalbin işlevini de pompalar üstlenmektedirler. Pompaların amacı vena cavalardan gelen kanın rezervuarda birikmesi sonrasındakanı temizlenmesi için oksijenatöre oradan da sisteme göndermesidir. Günümüzde kanı hareket ettirmek için üç çeşit pompa kullanılmaktadır. Bunlar; santrifugal, roler ve impeller pompalardır. Santrifugal ve impeller pompalar kanı yüksek hızda çevirir ve kanın pompa çıkışına gelişini sağlarlar ve nonpulsatil akım oluştururlar. Döner başlıkları bulunan Roler pompa ise çift başlıdır. Kalın olan ve geniş tüp pompa odacığına sıkıştırılarak kanın ileriye doğru atılmasını sağlarken çıkış hat bölgesinde herhangi bir direnç ile karşılaşmadığında ileriye doğru kan akımı sabittir (29-34).



Şekil 2.8. Pompolar (a:roller, b:santfrigal, c:impeller)(35)

2.4.6. Filtreler

KPB cerrahisi sırasında kanın dış yüzey ile teması sonucu trombositlerin agregasyonu ve fibrin parçacıklarının oluşması ile emboli meydana gelme riski yüksektir. Ayrıca sisteme suction ile geri kazandırılan kanla beraber aspire edilen farklı partiküllerde mikro emboli gelişimineneden olabilirler (36). Bu mikro embolilerin engellenmesin amacıyla da filtreler kullanılmaktadır. Bu filtreler gaz embolilerinin yanı sıra yağ, fibrin gibi partiküllü mikro embolileri de engellemek amacıyla kullanılır. KPB işleminde kullanılan filtreler derin ve tarama filtreleri olarak iki çeşittir. Derin filtreler, paketlenmiş fiberden ya da porlu köpükten yapılmıştır. Tarama filtreler ise dokuma polyesterden ve naylondan oluşan tanımlanmış boyutta porlar içeren filtrelerdir. Filtreler işlem sırasında venöz rezervuar, arteriyal hat ve gaz hattı gibi birçok yerde bulunabilir (36).

2.4.7. Kardiyopleji

Aortik kros klemp sonrasında yüksek potasyum içeren kardiyopleji solüsyonları diyastolik arreste neden olmaktadır. Aort kökünden nonselektif olarak ya da koroner ostiumlardan selektif olarak yapılan kardiyopleji, antegrad kardiyopleji uygulaması olarak adlandırılır. Diğer bir uygulama ise koroner sinüs yoluyla verilen retrograd kardiyoplejidir. Kan kardiyoplejisi ve kristalloid kardiyopleji olarak iki şekildedir. Bunun dışında değişik ısı kombinasyonları sağlayan soğuk (4°C), izotermik (hasta ile aynı sıcaklıkta) ve normotermik (35-37°C) kardiyoplejioptimal miyokardiyal koruma sağlamak amacıyla tercih edilmektedir (37, 38).

2.4.8. Aspirasyon Kanülleri

KPB işleminin başlamasının ardından cerrahi alanda oluşan kanın temizlenmesinin ve aspiratörle alınan kanın venöz rezarvuara getirilip ve ardından kardiyotomi filtresinden geçirilerek tekrar dolaşıma dahil olmasını sağlayan kanüllerdir. Dolayısıyla bu kanüller aracılığıyla aspire edilen kan dolaşıma tekrar katıldığı için kan kaybı gerçekleşmemektedir (39).

2.4.9. Tüp Set

KPB cihazıyla hasta arasındaki bağlantıyı sağlayan hatlardır. Bu hatlarda kullanılan malzemeler toksik olmayan, şeffaf ve sterilitesi sağlanabilen, kan ile uyumlu, katlanma ve deformasyona karşı dayanıklı maddelerden üretilmelidir. Bu sebeple KPB hatlarında en çok polivinil klorit kullanılırken bağlantı aparatlarında genel olarak polikarbonat kullanılır. KPB sırasında kullanılan prime solüsyonunun miktarını azaltmak ve kanın yabancı yüzey ile temasını azaltmak için hatların uzunluğu mümkün oldukça kısa tutulmalıdır. Son zamanlarda hatların heparinlenmesi sık rastlanılan bir işlemdir. Bu uygulama sayesinde hastaya verilen sistemik heparinin dozu da azaltılmaktadır. Heparin dozunun azaltılması kanamayı veya trombotik komplikasyonların indirgemesini sağlamasıyapılan çalışmalarda

hasta açısından avantajlı olarak görünse de henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (40).

2.4.10. Ultrafiltrasyon

İnfant ve çocuklarda çoğu majör konjenital kalp anomalisinin rekonstruksiyonunda KPB kullanımı gerekli olmaktadir. Hemodilüsyon ve Hipotermi KPB işleminde kullanılan 2 temel stratejidir. Hipotermi doku metabolizmasını yavaşlatmak amacıyla kullanılır. Bununla beraber damarda vazokonstruksiyona, mikrosirkülatuvar sistemde ise kanın şekilli elemanlarında seyrelmeye ve doku perfüzyonunda bozulmalara sebep olur. Hipoterminin sebep olduğu bu istenmeyen etkilere karşı, doku perfüzyonunu artırmak ve kanın şekilli elemanlarını korumak amacıyla hemodilüsyon yapılır. Çocuklarda KPB işlemi sonrasında 3 gün, kapiller geçirgenlik ve toplam vücut sıvı miktarında bir miktar artış görülür (41). KPB hatlarındaki fazla prime volümü de hesaba katılırsa az miktarda kan volümüne sahip çocuk hastalardaki hemodilüsyon oldukça ciddidir (42,43).

Ultrafiltrasyon (UF), membran por genişliğinden daha ufakolan suyun ve moleküllerin kandan ayrıştırılmasını temin eden bir tekniktir. UF‟de filtre edilen sıvının yerine hiçbir sıvı transfüzyonu gerçekleşmez. Bu teknik 1976‟da Romagnoli (44) tarafından ve Magilligan (45) tarafından 1980‟li yıllarda yetişkin hastalarda renal hasar gelişimi önlemek ve hasar sonrasındaki tedavide kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir.

2.5. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

Dünya Sağlık Örgütü tanımıyla KVH; koroner arter hastalığı (KAH) (miyokard infarktüsü), konjenital kalp hastalığı, hipertansiyon, periferal arter hastalığı, serebrovasküler hastalık (inme),romatizmal kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler sistemde ortaya çıkan sorunlardan kaynaklanan hastalıklar grubudur (46).

Koroner arter hastalığı (KAH); koroner arterlerin stenozu veya tıkanması nedeniyle kan akımının kısmi olarak ya da tamamen durmasıyla gelişmektedir. KAH, en sık görülen ve zamanla ilerleyen bir kardiyovasküler hastalıktır (47,48). KAH'nın en önemli sebebi ateroskleroz (arterlerin sertleşmesi) olup, hastalarda miyokard infarktüsü geçirme riskini de arttırmaktadır (47-51).

Hipertansiyon veya yüksek kan basıncı; sistolik/diyastolik kan basıncının sürekli 140 mmHg/90 mmHg'nın üzerinde olmasıdır (52-54). Hipertansiyon, KVH gelişmesine sebep olan ve değiştirilebilen önemli risk faktörlerinden biridir (54).

Kalp kapak hastalıkları; kalbin triküspit, mitral, aort ve pulmoner kapaklarında gelişen stenoz ve regürjitasyona bağlı kan akımının bozulmasına neden olan bozukluklardır (55-57).

Konjenital kalp hastalığı veya konjenital kalp defekti; kalp ve damarlarının prenatal gelişiminde yetersizlik sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Defektlerkalbin atriyum ve ventrikülleri arasında bulunan septumda veya kalp kapaklarında görülebilmektedir (58,59).

Romatizmal kalp hastalığı; üst solunum yollarında streptokok enfeksiyonunun ardından gelişebilen romatizmal ateşe bağlı kalp kası ve kapakçıklarının hasara uğraması sonrası meydana gelmektedir (58).

Kardiyomiyopati; miyokardın (kalp kasının) subakut ya da kronik bir hastalığıdır (56).

Konjestif kalp yetmezliği; miyokardın performansının gittikçe azalmasının sonucunda dokularda perfüzyonun azalması ile karakterize bir kalp hastalığıdır (60).

2.5.1. Kardiyovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıklar, dünyada fatalitesi yüksek olan hastalıkların başında yer almaktadır (61). KVH, dünyada ve Türkiye'de yetişkinlerde ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır (49). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılı verilerine göre, dünyadaki ölümlerin yaklaşık %31'i KVH nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu da her yıl 17,7 milyon insan yaşamını yitirmesi demektir. Bu ölümlerin en az %75'i düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. KVH nedenli ölümlerin %80'i miyokard infarktüsü ve inme sonucu gerçekleşmektedir (62,63).

Türkiye'de ise Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı'nın 2015-2020 Eylem Planı'na göre; 2011'de yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda, erkeklerin %6,4'ünde; kadınların ise %9,8'inde kalp hastalığı öyküsü olduğu veya anjina pektoris varlığı saptanmıştır (64). Onaltı yıllık (1998-2014 yılları) dönemin incelendiği Türk Erişkinlerde Koroner Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) kohort çalışmasında ise, yurt genelinde erişkinlerde koroner kalp hastalığı prevalansı erkeklerde %15,2, kadınlarda ise %16,2 olarak tespit edilmiştir (65). Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2016 yılı verilerine göre, dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı ölümler 2015'te 159.194 iken 2016'da 162.876'ya yükselmiş ve 2016 yılında gerçekleşen ölümlerin %40,5'inin iskemik kalp hastalıkları olduğu saptanmıştır (66). Ölüm sebeplerinin araştırıldığı TEKHARF çalışmasında ise, 1990-2016 yılları arasında 906 ölümden 357'sinin KAH'ndan (%42) kaynaklandığı belirtilmiştir (65).

2.5.2. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklarda, birçok risk faktörü bulunmaktadır ve bunlar genel olarak değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak gruplandırılmaktadır (49,67,68). Değiştirilemeyen risk faktörleri cinsiyet, yaş, aile öyküsü, etnik köken ve genetiktir. Değiştirilebilen risk faktörleri ise, hipertansiyon, hiperlipidemi, oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, fiziksel hareketsizlik,

alkol tüketimi, obezite, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol, psikolojik durum ve yüksek homosistein düzeyini kapsamaktadır (48,54,67-69).

Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association), kalp hastalıklarından korunmak için devamlı olarak sağlıklı beslenmeyi, kolesterol kontrolünü, kan basıncının yönetimini, sağlıklı kilonun sürdürülmesini, kan glukoz düzeyinin kontrolünü ve ayrıca sigara içilmemesini tavsiye etmektedir (70).

2.5.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Cerrahi Yöntemler

Kardiyovasküler hastalıklarda uygulanan cerrahi yöntemler; kalp transplantasyonu, kapak onarımı, kapak replasmanı, koroner arter bypass greft (KABG), balon anjioplasti, travmalara yönelik müdahale, kalpte yer alan tümörlerin çıkarılması, endokardit gibi durumlarda endokard tabakasının soyulması olarak sıralanabilir (49,50).

Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi: KABG, KAH'nın tedavisinde en yaygın kullanılan tedavilerden biridir. İlaç ile tedavisinin işe yaramadığı, ana koroner arter veya üçlü damar tıkanıklık/bozukluklarının mevcut olduğu, perkütan koroner girişim uygulanamayan ya da başarısız olunan ve göğüs ağrısı devam eden hastalarda uygulanmaktadır (47,48).

Koroner arter bypass greft cerrahisinde, aort ve diğer ana arterler arasında ve miyokardın distalinden tıkalı koroner damarlara kan akışının devamı sağlanmakta, venöz ve arteriyel greftler yerleştirilmektedir (48). Başka bir tanımlayapılan bu girişim sırasında arter ve ven greftler ile koroner damarlardaki tıkanık bölge bypass yöntemiyle miyokardın revaskülarizasyonu sağlanır (49,71). Damar greftinde daha çoktorasik (internal mamariyal) arter, radyal arter, gastroepiploik arter inferior epigastrik arter ve vena safena, kullanılmaktadır (48,49,71). Daralan koroner damarsayısın cahastaya bir, iki, üç veya daha da çok bypass greft yapılabilmektedir (64). KABG işleminde hastanın göğüs kafesi sternotomi işlemiyle ile açılmakta ve

kalp akciğer cihazına bağlanarak kardiyopulmoner bypass gerçekleştirilmektedir (48,71). Kalp akciğer makinası, cerrahın ameliyat boyunca vurumsuz, sessizve kansız kalpte çalışmasını sağlamanın yanında aynı zamanda işlem gören hastanın kalbi ve diğer hayati organlarının perfüzyonunu da sürdürmektedir (48).

Son yıllarda gittikçe artan kullanımda olan minimal invaziv KABG ise, sol anteriyor desenden arterdenya da sağ KAH'nda sternotomi ve kardiyopulmoner bypass yapılmadan kostalar arasından birkaç küçük insizyonla ya da mini torakotomi ile yapılan cerrahi bir girişimdir (48).

Robotik veya total endoskopik KABG, günümüzde gittikçe artan bir yöntemdir ve robot kullanılarak gerçekleştirilen bir cerrahi işlemdir. Cerrahi girişim esnasında kardiyopulmoner bypass kullanımı olmayabilir ve yahut da femoral arter aracılığıyla kardiyopulmoner bypass yapılabilir (48).

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon, KABG cerrahisi yapılamayacak kadar ilerlemiş KAH olan ve yüksek doz ilaç tedavisine rağmen ısrarlı anjinası olan hastalarda kullanılmaktadır (48).

Kapak Cerrahisi: Kalp kapağında regürjitasyon, stenoz, konjenital defekt, kalsifikasyon, romatizmal hastalık ya da başka bozukluklar kan akımını etkilediğinde, cerrahi girişimle kapağın veya kapakların onarımı ya da replasmanı yapılmaktadır (73).

Kapak Onarımı: Mortalite oranının kapak replasmanına göre daha az olması sebebiyledaha sık tercih edilen bir cerrahi yöntemdir. Genel olarak mitral ve triküspit kapak hastalıkları bu yöntem seçilerek tedavi edilmektedir. Valvulotomi ise mitral kapak stenozu olan olgularda tercih edilmektedir. Minimal invaziv valvuloplasti işleminde ise torakoskopik ya da robotik cerrahi kapsamındaki mini sternotomi veya parasternal yöntem kullanılmaktadır (74).

Kapak Replasmanı: Kapak replasmanı çoğu zaman mitral ve aort kapaklarında olmakla beraber triküspit ve bazı hastalarda pulmoner kapak hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (74,75). Yetişkinlerde, triküspit ve pulmoner kapakların replasmanı nadiren uygulanmaktadır (75). Kapak replasmanında, hasarlı kapak çıkarılarak yerine protez yani yapay kapak yerleştirilmektedir (73). Protez kapaklarmekanik ve biyolojik olmak üzere çeşitlilik göstermektedir. Kullanılan mekanik kapaklar metal alaşımlar, sentetik kumaş, pirolitik karbon gibiyapay malzemelerden üretilmektedir (74). Bu kapakların avantajıuzun süre kullanıma sahip olmasıyken; sahip olduğu dezavantajları isepıhtı oluşumuna bağlı tromboz veya emboliye neden olmasıdır (73). Kullanılan biyolojik kapaklar ise domuz ve sığır gibi hayvanlardan veya kadavradan (insandan) elde edilmektedir (74).

Balon Anjioplasti: Ateroskleroz, fibrozis, vaskülit benzeri sebepler lestenoza uğramış ya da tıkanmış damarların ucunda balon bulunan bir kataterle genişletilmesi işlemidir. Kateterin ucundaki balon şişirilerek, damarın iç tabakası ile plak genişletilmekte ve damarların açılması sağlanmaktadır. İşlem tamamlandığı zaman ise balon havası alınarak çıkarılmaktadır (76,77). Bazı olgularda anjioplasti ile arterin genişletilmesinin hemen ardından damarın genişliğinin sürdürülebilirliğini sağlamak amacıyla stent yerleştirilmesi gerekmektedir (77).

Kalp Transplantasyonu: Özellikle son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda ve tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, vericinin sağlıklı kalbinin, hastalıklı kalbi olan hastaya naklidir (49,56,78,79).

2.6. D Vitaminin Tanımı

D vitamini, A, E ve K vitaminleri ile beraber yağda eriyen vitaminler grubuna dahil olup, aynı zamanda bir dokuda sentezlenip, hedef dokuya ulaşması ve etki etmesi amacıyla dolaşım sistemine salınan, salınım miktarının feedback mekanizması ile düzenlendiği, vitamin özelliğinin yanı sıra hormon olarak da görev yapan bir metabolittir (80). D vitamini yaşamınanne karnındaki başlangıcından ölüme kadar, insanın iskelet sistemi, büyüme, gelişme ve korunma gibi birçok fonksiyonlar için gereklidir (81).

2.7. D Vitaminin Tarihçesi

Çocuk kemik hastalıkları ilk olarak Bergamalı Galen ve Efesli Sorans tarafından tarif edilmiş olup antik Roma döneminde ise bu tür hastalıklardan korunma yolu olarak güneş altında bulunmak tavsiye edilirdi (82).

17. yüzyılda ise "İngiliz çocuk hastalığı" olarak bilinen rikets evden çıkmayan İngiliz çocuklarda görülen bir hastalıktı. Bu konuda ilk olarak kapsamlı bilgi veren kitap ise Glisson'un yazmış olduğu "Rachitides" adlı kitaptır (83). Rikets'ten korunmak ve rikets tedavisi için güneş ışının etkisi Snadecki tarafından vurgulanmıştır (84). Aynı şekilde rikets'i önlemek amacıyla güneş ışığınından yararlanma ve güneş banyosu uygulama fikri Palm tarafındanortaya atılmış veHuldschinsky ile UV ışınlarına da tedavide yer verilmesine başlanmıştır (85).

Şehir hayatının yaygınlaştığı ve yoğunlaştığısanayi devriminden sonra ise güneş ışığından yararlanamayan insanlarda rikets sıklığı artmış taşrada ise yalnızca beslenme sorunu yaşayanlarda görülmüştür (82).

1918'de riketsin balık yağı kullanımıyla engellenebildiği gösterilmiştir. Mc Collum ise asıl etki gösteren maddenin D vitamini olduğu göstermiştir (84). Çalışmalar 1920'li yıllarınsonlarındaise UV irradiasyonu yolu ile ergosterolden (provitamin D2), ergokalsiferole (vitamin D2: 25(OH)Vit D2) dönüşümünün

sağlanması ve böylece besinlerin antiraşitik özellik kazanabildiği gösterildi (84). Daha sonraları vitamin D'nin 3 oluşumu aydınlatıldı. Bitkisel kaynaklı D vitamini ergokalsiferol ve hayvansal kaynaklı olan ise kolekasiferol (vitamin D3: 25(OH)Vit D3) olarak isimlendirildi.

Teknolojik devrim olarak görülen doksanlı yıllardan günümüze kadar olansüre zarfında ise nutrisyonel rikets tanısında yeniden bir artma saptandı. Rikets tanısındaki artmadan sorumlu görülen risk faktörleri arasında özellikle teknolojik ve bilişim alanında ilerlemelerin doğal sonucu olarak ev içinde yaşam, vitamin D intoksikasyonundan korkma, maternal vitamin D eksikliği, cilt kanseri veya melanoma olma korkusuyla güneş ışığından korunma, vitamin D ile güçlendirilmiş besinlerin alınamaması sayılmaktadır.

2.8. D Vitaminin Özellikleri

D vitamini dört halkalı bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli bir role sahip ve hormon özellik gösteren yağda eriyen bir vitamindir. Vücuttaki birçok dokuda D vitamini reseptörünün (DVR) var olmasının saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında ortaya yeni görüşler çıkarmıştır (78). DVR (D vitamini reseptörü) steroid reseptör ailesinin bir üyesidir (87).

D vitamini aile üyeleri siklopentan operhydro fenanthrene halkasından sentezlenir ve steroidlere benzer bir yapıdadır (87). Ancak dört halka yapıları bulunmadığından dolayı gerçek anlamda birer steroid değillerdir. Otuzdan fazla D vitamini metaboliti bildirilmekte fakat bunların çoğunluğunun inaktif bileşiklerdir olduğu bilinmektedir (88).

D Vitamini, maya ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D_2) ultraviole B (UVB) ışık etkisiyle türemiş ergokalsiferol (D_2Vitamini) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D3) UVB Işık etkisiyle türemiş kolekalsiferolün (D_3Vitamini) ortak adıdır. Hem D_2 Vitamini ve hem D_3

Vitamininin ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize edilir ve eşit biyolojik potansiyele sahiptirler. İnsan vücudunda yalnızca D_3 vitamini sentezlenir (89,86).

2.9. D Vitamini Kaynağı ve Sentezi

Vitamin D 'nin kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini) olarak iki ana kaynağı vardır. Diyetle alınan bitkisel D2 vehayvansal D3 vitamini, ince bağırsaklardan emilir ve kanda bulunan D vitamini bağlayıcı protein (DBP) tarafından karaciğere taşınır.25 (OH) vitamin D'nin %88'i vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak, %0.03'ü serbest halde, geri kalanıysa albumine bağlı halde bulunur ve ortalama yarı ömrü 3 haftadır (90).

Vitamin D, cildin güneş ışığı ile temas neticesi ciltte üretilen, yağda çözünen, secosteroid yapıda bir vitamin ve prohormondur. D vitaminin reseptörleri; Böbrek dokusu, T lenfositi, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok doku ve organda yer almaktadır. D vitamini, vücuttaki etkinliğini sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı değildir, aynı zamanda pro-apopitotik, antienflamatuar ve immün-modülatuar özellikleri de vardır.

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, D vitamini düzeyinin düşük oluşunun kanser insidansını ve kardiyovasiküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve MS (multipl skleroz) gibi otoimmün hastalıklar ileseyrettiği bildirilmiştir (91).

Standart şartlarda D vitamininin %90-95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle ciltte sentezlenir. Eksojen olarak alınan Morina balığının karaciğer yağı, D vitamini bakımından oldukça zengindir. Bununla birlikte, yine diğer yağlı balık türleri (somon, uskumru, sardalye vb.), yumurta sarısı süt, tereyağı, yulaf, brokoli, maydanoz, tatlı patates, yosun ve mantar gibi besinler de yüksek D vitamini içeriğine sahiptir. Tüm bunlarla birlikte hiçbir gıda maddesi vücudungünlük ihtiyacını karşılayacak düzeyde D vitamini içermemektedir (92, 93). D vitamini sentezi için en temel kaynak güneş ışınlarıdır (94).

Karaciğerde kolesterolden sentezlenen provitamin D3(7- dehidrokolesterol) kan dolaşımıyla deriye gelir ve burada güneş ışığında mevcut olan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) ile kolekalsiferole dönüştürülür (95, 96). Ayrıca bu dalga boyundaki güneş ışınları, lumisterol ve takisterol gibi D vitamininin inaktif formlarına dönüşmesini sağlar ve güneşe bağlı D vitamini toksisitesini önler (97,98). D vitamininin ciltte sentezlenebilmesi için 18-20 mJ/cm2 ultraviyole B (UVB) olması gereklidir. Specker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; yenidoğanlarda 11 ng/ml üzerinde D vitamini düzeyinin sürmesi için bebeklerin alması gereken güneş ışını süresinin tayininde özellikle annenin D vitamini düzeyinin belirleyici olduğu gösterilmiştir. D vitamin düzeyi düşük tespit edilen (25(OH)D <35 ng/ml) annelerin bebeklerinin üzerlerinde sadecebez varken haftada 10-30 dakika; baş açık, gövdeleri giyinik haldeyken isehaftada 30 dakika-2 saat arasında güneş ışığı almaları gerektiği önerilmektedir (99). Anne D vitamini düzeyi normalse, bebeklerin sadece bez varken haftada 10 dakikadan az, giyinik olarak ise 30 dakika civarı güneş görmeleri yeterli olmaktadır (99). Güneşte D vitamini sentezi için en ideal zaman dilimi saat 11:00 ile 15:00 arasındaki vakittir (100, 101). Bununla birlikte 320 nm'den daha düşük dalga boyu olan ışınlar pencere camı arkasına geçememektedir ve bu yüzdencam arkasında D vitamini sentezlenemez (101, 102).

2.10. D Vitamininin Etki Mekanizması

D vitamininin reseptör düzeyinde etki gösterebilmesiiçin aktif D vitamini (1,25(OH)2Vit D3) gereklidir. Vücuttaki diğer steroid hormonlarında olduğu gibi doğrudan kısa ve hızlı etki gösterebildiği gibi ayrıca nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) uzun süreli etki gösterebilir. VDR'e bağlanan 1,25 (OH)2 Vitamin D; enterositlerde lümenden kalsiyum bağlanmasını sağlayan Calbindin'in ve transient receptor potential (TRP) ailesine ait TRP6 katyon kanallarının gen ekspresyonunu arttırır (105,106).

Genomik olmayan etki kalsiyum-klorür iyonlarının transmembran geçişini değiştirerek ya da hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) etkinleştirerek gerçekleştirilmektedir.

D vitaminine yönelik yapılan çalışmalarda aktif D vitamini formunun genomun düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmektedir. Aktif D vitamini DNA onarımı, farklılaşması, hücresel büyümenin düzenlenmesi, apopitozis, membran transportu, hücresel metabolizma, adhezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda rol almaktadır (103). Aktif D vitamininin iskelet kası, immün sistem ve sinir büyüme faktörü gibi proteinlerin aktifleşmesini ve hücre farklılaşmasında düzenleyici etkiye sahip olduğu, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter benzeri hareket ettiği ve D vitamini eksikliğinin koroner kalp hastalığı, diyabet, osteoporoz ve tüberküloz için hazırlayıcı risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (104-106).

VDR geninde oluşan mutasyonlar neticesi protein sentezi etkilenir ve sonuç olarak Ca metabolizması ve immünolojik fonksiyonların da etkilenmesi dahil ile birçok problem ortaya çıkabilir.

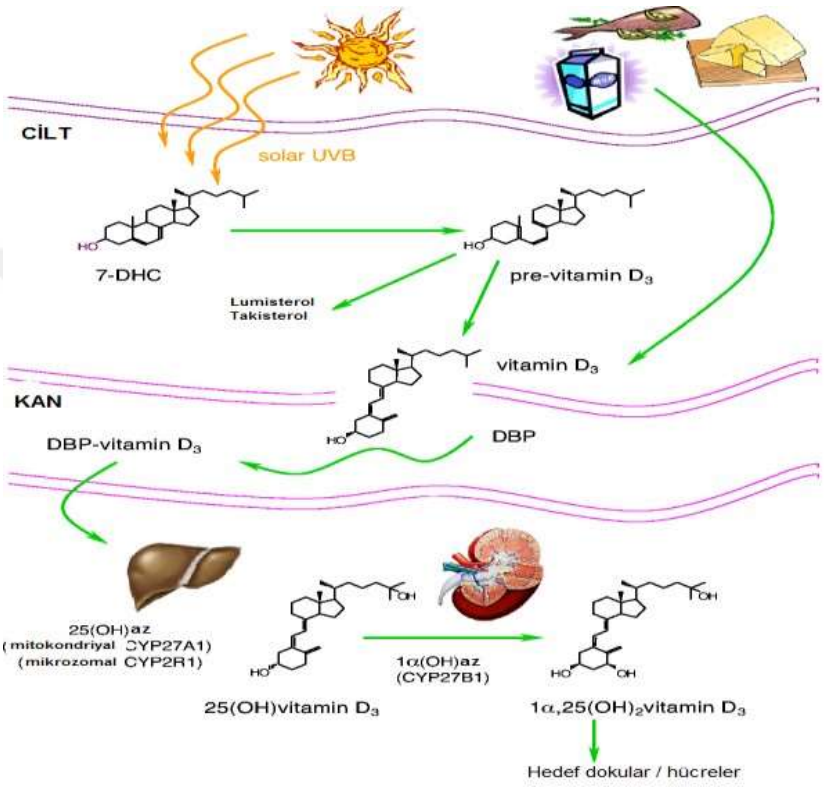
Aktif D vitamini, genomik olmayan etkisi ile MAP veya cAMP gibi ikincil habercileri aktifleştirerek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, damar düz kasları, bağırsaklar ve monosit hücreleri üzerinde de etkili olabilmektedir (103,107).

2.11. D Vitamini Metabolizması

Vitamin D'nin bilinen 2 formu vardır: Ergokalsiferol (Vitamin D_2) ve Kolekalsiferol (vitamin D_3). Kolekalsiferol (Vitamin D_3) ya Eksojen olarak yani dışarıdan alınır, ya da deride UV radyasyon etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Derideki D vitamini sentez miktarı maruz kalınan UV radyasyonun yoğunluğuna ve süresine göre değişkendir. UV radyasyon yoğunluğu, genel olarak mevsimsel koşullara ve yaşanılan yükseklik ile ilişkilidir (108).

D vitamininin biyolojik olarak aktif hale geliphedef dokularda etkisini gösterebilmesi için aktif formuna dönüşmesi gerekmektedir (109,110). D vitamini, kanda Vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde D vitamini, bir sitokrom p450 enzimi olan 25-hidroksilazlarla (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25) C-25 bölgesinden hidroksile edilir ve 25-

hidroksivitamin D (25(OH)D) oluşur. 25(OH)D, kanda bulunan major D vitamini formudur ve DBP kan yoluyla ile böbreğe taşınır. Böbrekte, proksimal tübülde 1α-hidroksilaz enzimi ile C-1 bölgesinden hidroksile edilir ve Vitamin D'nin hormonal olarak aktif formu olan 1,25- dihidroksivitamin D_3 ($1,25(OH)_2D_3$) oluşur (111) (Şekil 2. 9).



Şekil 2.9. D vitamini sentez ve metabolizması (Mathieu, C. ve ark'nın "Vitamin D and diabetes" adlı makalesinden uyarlanmıştır (112).

Böbrek 1α-hidroksilaz enzimi 3 faktörden etkilenir (111,113):

- Parathormon (PTH)
- Serum fosfor ve kalsiyum düzeyleri
- Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)

Artmış PTH salgısı ve kanda hipofosfatemi, enzimi indükler ve $1,25(OH)_2D_3$ üretimini arttırır. Negatif feedback etkiyle $1,25(OH)_2D_3$ de PTH sentez ve sekresyonunu baskılar ve $1,25(OH)_2D_3$ sentezinde denge oluşturur (106). Fosfatürik

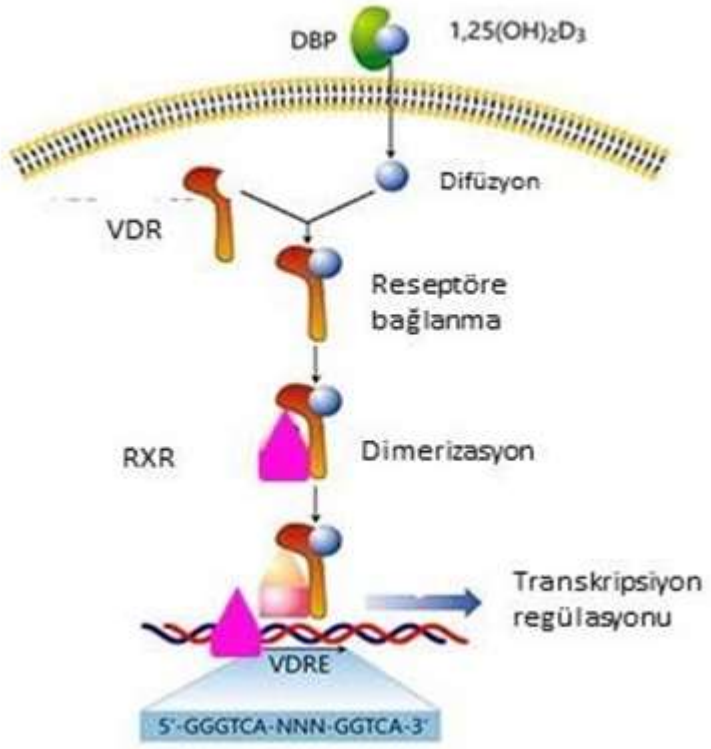
bir hormon olan FGF 23 ise, böbrek proksimal tübül hücrelerinde 1α-hidroksilaz enziminin mRNA ekspresyon inhibisyonuyla renal $1,25(OH)_2D_3$ yapımını baskılar; bununla birlikte 24-hidroksilaz enzimini uyarır ve D vitamininin inaktif bir metaboliti olan $24,25(OH)_2D_3$ oluşumunu arttırır. $1,25(OH)_2D_3$ de FGF23'ü uyararak bir feedback döngüsü oluşturur (115).

Esas $C_1\alpha$ hidroksilasyonu renal proksimal tübülde gerçekleşir fakat bunun haricinde plasenta, monosit-makrofajlarda (116-118), gastrointestinal sistem, deri, damarlar, memeli epitelyum hücreleri ve osteoblast-osteoklastlarda da saptanmıştır (119,120). Böbrek dışı $1,25(OH)_2D_3$'nin dokuya özgü olarak fonksiyon gösterdiği ve hücresel diferansiyasyon veproliferasyon, hormon üretimi ve immun fonksiyonları düzenlediği düşünülmektedir (121). $1,25(OH)_2D_3$'in böbrek dışı sentezi, farklı mekanizmalarla kontrol altındadır. Örneğin makrofajlardaki üretim, PTH düzeyinden etkilenmezken interferon γ ve lipopolisakkaritler gibi çeşitli stimülanlarla direkt olarak artar (122).

Başka bir mitokondrial P450 enzimi olan 24-hidroksilaz (CYP24), hem $25(OH)D_3$'ü, hem de $1,25(OH)_2D_3$'ü hidroksile eder (110). 24-hidroksilaz enzimi, esas olarak $1,25(OH)_2D_3$'ün inaktivasyonunu hızlandırıp hedef dokularda da $1,25(OH)_2D_3$'ün miktarını kısıtlar vesonuç olarak $24,25(OH)_2D_3$ oluşur. Yani 24-hidroksilaz enziminin esas görevi D vitamininin inaktivasyonunun sağlanmasıdır.

2.12. D vitamininin biyokimyasal yapısı

D vitamini biyokimyasal yönden steroid yapıdaki en büyük hormondur. Aynı zamanda vitamin D reseptörü olan VDR de sterol türevi olarak görev almaktadır (123).



Şekil 2.10. D vitamininin moleküler etki mekanizması. **DBP:** D vitamini bağlayıcı protein, **VDR:** Vitamin D reseptörü, **RXR:** Retinoid X reseptörü, **VDRE:** Vitamin D cevap elemanı (124).

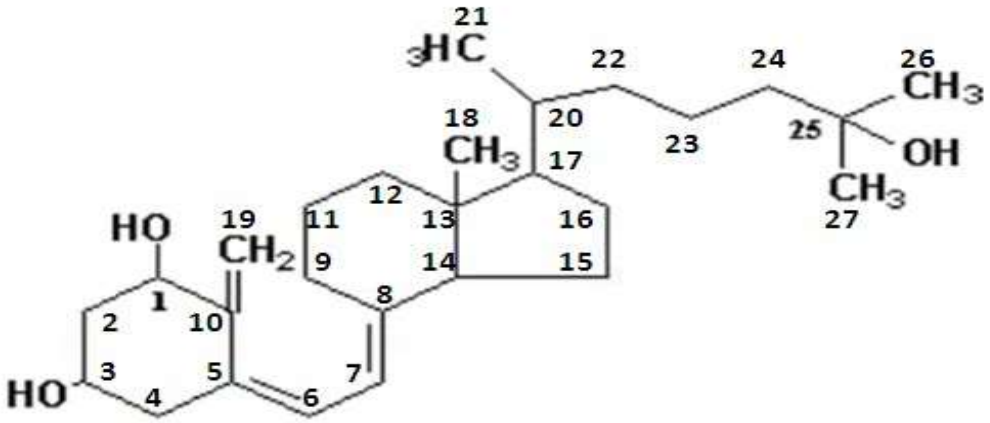
VDR geni genomda 12. kromozomda bulunmaktadır (125). Pek çok dokunun VDR ekspresyonu yaptığı gösterilmiştir (Şekil 2.10). Bu D vitamininin bilinen klasik mineral homeostazındaki rolünün de ötesinde çeşitli dokularda farklı biyolojik etki ve görevleresahip olduğunu da göstermektedir (126).

D vitamininin, bilinen37 metaboliti vardır fakat bu metabolitlerin büyük çoğunluğu inaktiftir. Bu inaktif metabolitlere örnek verilecek olunursa 25,26 $(OH)_2D$, 1,24,25, $(OH)_3D$,1,25,26 $(OH)_3D$, 25-OH-26,23 lakton olup bu

metabolitlerin biyolojik fonksiyonları henüz saptanamamıştır (123). Ancak en aktif form 1,25(OH)D ‘dir ve ısı, ışık, saklama koşullarına duyarlıdır (80).

Kolekalsiferol (25-OH-D_3 vitamini)

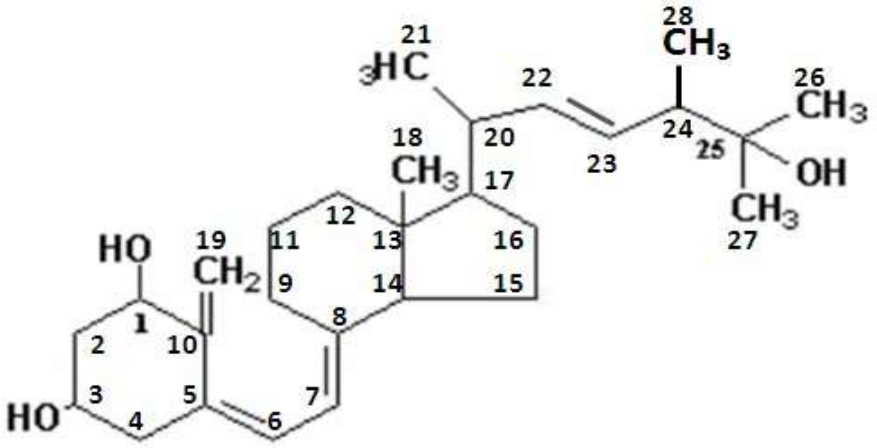
- 3 adet çift bağı vardır
- Erime noktası 84-85°C ‘dir
- Suda çözünmez
- Kolekalsiferolün halkasal yapısı şekilde yer almaktadır (126). (Şekil 3)



Şekil 2.11. $C_{27}H_{44}O_3$ (kolekalsiferol) (126)

Ergokalsiferol (25-OH-D_2 vitamini)

- 4 adet çift bağı vardır
- Kaynama noktası 112°C‘dir
- Suda çözünmez (11)
- Ergokalsiferolün halkasal yapısı şekilde yer almaktadır (12) (Şekil 4)



Şekil 2.12. $C_{28}H_{44}O_3$ (ergokalsiferol) (126)

Ergokalsiferol 'ün kolekalsiferol'den farklı bir yan zincire vardır. C_{24}'de bir metil grubuna, C_{22} ve C_{23} de bir çift bağa sahiptir (123). Ayrıca 17 nolu karbon atomuna bağlı yan armda, kolekalsiferolde 8 karbon atomu varken ergokalsiferolde 9 karbon atomu bulunmaktadır. D vitamini ayrıca yan zincirindeki farklılık nedeniyle değişik formlara sahiptir (126).

2.13. D Vitamini Düzeyi

D vitaminin serum düzeyini belirlemek için iki ölçüt kullanılmaktadır: biyokimyasal formlar olarak $1,25(OH)_2$D vitamini ve 25(OH) D vitamini. Serum 25 (OH)D vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık 20 gündürve vücudun D vitamini havuzu hakkında daha iyi bilgi verir (127-129**)**. Fakat bu ölçüm yöntemiyle diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile sentezlenen D vitamini kısımları ayırt edilemez (127-131). D vitaminin biyolojik olarak en etkin formu $1,25(OH)_2$D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saattir ve plazmada 4060 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyi civarında bulunur. Serum 25 (OH) D vitamini seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25 $(OH)_2$ D vitamini değerleri bu durumdan etkilenmemektedir (129). Biyolojik aktif form olan 1,25 $(OH)_2$ D vitamininin ölçümü D vitamini seviyesinin değerlendirilmesi için ideal değildir çünkü yarılanma ömrü çok kısa ve dolaşım kan düzeyi 25 (OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamini yetersizliği varsa bağırsaktan kalsiyum emilimi ve buna bağlı olarak kan kalsiyum düzeyi azalmakta,

paratiroid hormon sentezi ve sekresyonu artmaktadır. Parathormon sekresyon artışına bağlı olarak böbrekte 1,25 (OH)2 D vitamini üretim artış gösterir. Böylece böbrekteki kalsiyum geri emilimi ve kemikten kana kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği mevcudiyetine rağmen parathormon sekresyon artışına bağlı olarak 1,25 $(OH)_2$ D vitamini seviyeleri normal veya artmış olabilir (127, 131, 132).

D vitamini, parathormon ve kalsiyum arasındaki ilişkiler sebebiyle yeterli serum 25 (OH) D vitamini düzeyi, eşik değer olarak yani parathormon yüksekliğine neden olmayacak düzeydir. Parathormon seviyesinde plato değerler oluşturan 25 (OH) D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini seviyeleri olarak kabul görmektedir **(**133**).**

D vitamini gereksinim miktarında olduğu gibi 25 (OH)D seviyeleri için de tam bir fikir birliği oluşturulamamıştır. Bischoff-Ferrari ve arkadaşlarının(138) çalışmalarında serum 25 (OH) D vitamini düzeyi kemik mineral yoğunluğu (KMY), alt ekstremite fonksiyonları, kırık oluşumu, diş sağlığı ve kolorektal kanser oluşumuna göre değerlendirilmiş ve en iyi sonuçlar 30 ng/ml (75 nmol/L) "nin üzerindeki seviyelere çıkıldığında alınmıştır. Holick MF ve arkadaşlarının (126) yaptıkları çalışmalarda D vitamini seviyesi ile PTH düzeyini karşılaştırmış ve PTH"nın plato çizdiği D vitamini düzeyini 32 ng/ml olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada 20ng/ml ve altındaki değerleri eksiklik, 21-29 ng/ml arası değerleri ise yetersizlik olarak tanımlamışlardır.

ABD Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention CDC) tarafından belirtilen D vitamini düzeyleri Tablo 2.1'de verilmiştir (135).

T.C. Sağlık Bakanlığı ise D vitamini seviyeleri konusunda yayınladığı genelgede 25 ng/ml"nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/ml"nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir. Erişkinlerde beklenen düzey ise 40 ng/ml"nin üzerinde olmasıdır **(**136**).**

Genel olarak yaz ve kış için farklı değer kullanımı hakkında bir yayım bulunmamaktadır. D vitamini düzeyleri konusunda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Tablo 2.1. Serum 25 (OH) D vitamin değerlerinin yorumu

D vitamini düzeyi (ng/ml)	D vitamini düzeyi (nmol/L)	Yorum
<12	<30	Bebek ve çocuklarda raşitizmle, erişkinlerde osteomalazi ile ilişkili D vitamini eksikliği
12-20	30-50	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yetersizliği
≥20	50-125	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yeterli düzey

2.14. D Vitaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

D vitamini kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. D vitamini endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonu baskılayarak vemakrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engelleyerek antiaterosklerotik etki gösterir. VDR ve 1α hidroksilaz aktivitesi kalp kas tabakası ve damar duvarında da mevcuttur. VDR ve 1α hidroksilazın bulunmadığı fakat normal kalsiyum düzeyine sahip farelerde, kontraktilitede artış ve sistolik fonksiyonlardaki bozulmaya bağlı olarak miyokard hipertrofisi geliştiği görülmüştür (139). Framingham Off Spring Study'de KVH öyküsü olmayan 1739 kişi yaklaşık 5,4 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda KVH'a bağlı gelişen risklerin %53-80 oranında daha fazla olduğu bildirilmiştir (140).

2.15. D vitamini ve Kardiyovasküler Sistem

D vitaminin kardiyovasküler sistem üzerinde nasıl etkilerbıraktığı bilinmekte fakat bu etkilerin hangi mekanizmalarla olduğu tam olarak anlaşılmış değildir. London ve ark'nın yaptığı çalışmada D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza sebep olabileceği görülmüştür (141). Daha önce yapılmış olan hayvan deneylerinde D vitamini reseptör defekti olan bir grup farede, D vitamini ilişkili sinyal iletimindeki iletim bozukluğuna bağlı olarak kardiyomiyositlerin aşırı uyarıldığı ve bununla birlikte farelerde ventrikül hipertrofisi geliştiği gösterilmiştir. Hipertansif kobay çalışmalarında bir gruba 13 hafta süresince 1,25 (OH)2 vitamin D verilirkenbir diğer gruba aktif D vitamini verilmemiş ve gruplar karşılaştırıldığında aktif D vitamini verilen grupta kalp dokusunun ağırlığının diğer gruba göre daha düşük, miyokarddaki kollajen miktarının ve sol ventrikül çapının daha az olduğu saptanmıştır (142). 5/6 nefrektomiyle KBH modeli oluşturulmuş olan farelerde D vitamini analoğu 19-nor 1,25(OH)2 vitamin D (paricalcitriol) verilmesinin böbrek hastalığının ilerleyişini yavaşlattığı ve 8 hafta boyunca paricalcitriol verilen farelerde anjinotensinojen, renin, renin reseptör düzeylerinde azalma saptandığı bu gözlemle D vitamini reseptör aktivatörlerinin KBH'da faydalı etkilerinin en azından bir kısmının renin anjiotensin sitemini baskılayıcı etkisiyle sağladığı yorumu çıkarılan bir takım çalışmalar mevcuttur (170). Sağlıklı bireylerde D vitamini düşüklüğünün yüksek insulin direncine sebep olabileceği (144) ve D vitamin reseptör genotipinin anemisi olan hemodializ hastalarında hematokrit, hemoglobin seviyeleri üzerine etkisinin olduğu ve ihtiyaç duyulan eritropoetin dozunu etkilediği gösterilmiştir (145). Bu çalışmalar sonucunda D vitaminin kardiyovasküler sistem üzerinde birçok farklı mekanizmalarla çeşitli etkileri olabileceği düşünülmektedir (146).

D vitamini eksikliği, kalsiyum dengesinin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Nativ ve aktif D vitamini analoglarının suplemantasyonu PTH düzeyindeki yükselmeyi düşürür. Bu durum PTH'nın miyokard ve damar duvarı üzerine olan olumsuz etkilerini azaltarak kalp üzerine koruyucu etki sağlar. Ayrıca PTH kan basıncını artırır ve ani kardiyak ölüm dâhil kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilidir (147)

Ekolojik çalışmalar, ekvatordan uzaklaşıldıkça hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık (KVH) oranlarının artığını göstermiştir (148). Bir çalışmada kötü vitamin D durumu ile arteriyel hipertansiyon insidansı ve prevalansı arasında ilişki bulunmuştur (149). Üç randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'dan oluşan bir metaanalizde doğal vitamin D suplemantasyonunun sistolik kan basıncını 2-6 mmHg azalttığı gösterilmiştir (150-151). Çok sayıda çalışma kan lipidleri, inflamatuvar ve koagülasyon parametreleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile D vitamini ilişkisini değerlendirmiştir. Ancak nihai sonuca varmak için veriler yetersizdir (147).

Vitamin D, ayrıca vasküler hastalıkların patogenezinde rol alır. Endotel hücreleri vitamin D için hedef hücrelerdir. Vitamin D'nin antiaterosklerotik etkileri; 1-Makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi, 2-Vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun down regülasyonu, 3-Endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun süpresyonu ile olmaktadır (152). Ayrıca vitamin D, kemik morfogenetik protein-2 ekspresyonunu inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu önleyebilir (152-154). Bu veri koroner arter kalsifikasyonu ile 25(OH)D düzeyleri Kıdır. D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri 401 J Clin Exp Invest www.jceionline.org Vol 4, No 3, September 2013 arasında ters bir ilişki olduğunu ileri süren verilerle uyumludur (155).

Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Vitamin D eksikliği SDBY gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Hemodiyaliz hastalarında kötü vitamin D durumu ile endotel disfonksiyonu ilişkisi gösterilmiştir (156). SDBY olan hastalarda VDR gen polimorfizm'inin sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu ve ventrikül hipertrofisi progresyonunu öngördürdüğü gösterilmiştir (157). Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda kötü vitamin D durumunun koroner vasküler kalsifikasyon, kalp yetmezliğini içeren kalp hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (147). Diyabetik hemodiyaliz hastaları arasında düşük 25(OH)D düzeylerinin ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (158).

Yapılan prospektif gözlemsel çalışmalarda düşük 25(OH)D düzeyleri ile hipertansiyon insidansı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (159). 2011 yılında vitamin D'nin kan basıncı ve lipidler üzerine etkisini araştıran 14 randomize çalışmanın incelendiği bir rapor yayınlanmıştır. Bu rapora göre; vitamin D'nin sonlanım noktalarına anlamlı etkisi olmamıştır (160). Pittas ve arkadaşları 2010 yılında 9 prospektif gözlemsel çalışmayı içeren bir metaanaliz raporlamışlardır. Bu rapora göre, 9 çalışmadan 5'inde düşük vitamin D düzeyleri ile yüksek KVH riski ilişkisi vardı (150) "Framingham Offspring Study" çalışmasında KVH öyküsü olmayan 1739 katılımcı ortalama 5,4 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düşük olanlarda KVH'lara bağlı olayların %53-80 daha fazla olduğu saptanmıştır (161). Benzer şekilde 18225 erkekten oluşan başka bir vaka-kontrol çalışmasında 25(OH) D düzeyleri 15 ng/mL'den düşük olanlarda >30 ng/ mL olanlara göre miyokard infarktüsü (MI) riskinin arttığı bulunmuştur (162). Başka bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılan 3258 hasta ortalama 7,7 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite 25(OH)D düzeyi normal olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (163). NHANES III çalışmasında 25(OH)D düzeylerinin hipertansiyon, obezite, diyabet, hipertrigliseridemi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (164).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.01.20 tarihli, 01 nolu oturumda, saat 13.30 itibari ile onayı alındı.

3.2. Çalışma Grubu ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gaziyaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın doğum ve çocuk hastanesi ek binasında pediatrik KVC kiliniğinin hasta dosyaları üzerinde arşiv taraması yapılarak 2019-2020 yılları arasında açık kalp cerrahisi geçiren 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri olarak, çok düşük D vitamini düzeyi olan hastalar, yetişkin hastalar, raşitizm vb. D vitamini eksikliği görülen hastalar, safra kesesi ve GİS sistem problemi olan hastalar (D vitamini atılım problemi), yaşa göre BSA çok düşük ve çok yüksek olan hastalar, KC ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu tez çalışmam retrospektif olup gerekli kurum izni alınıp ekte sunulmuştur.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk yöntemi ve Skewness, Kurtosis değerleri ile test edildiği. Normal dağılıma uygun olan bağımlı iki grup kıyaslamalarında bağımlı örnekle t testi kullanılırken, normal dağılıma uymayan bağımlı değişkenlerin kıyaslanmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi yöntemi kullanıldı. Korelasyon analizinde normal dağılımlı veriler için Pearson, normal olmayan dağılımlar için ise Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkene etkisi Univariate analizler ile incelendi. Post-hoc güç analizi ile istatistiksel anlamlılığın klinik gücü hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS 25.0 programında, güç analizi ise Gpower programında yapıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18 erkek, 20 kadın olmak üzere toplamda 38 pediatrik ve çocuk hasta dahil edilmiş olup ilgili veriler tablo 4.1'de verilmiştir. Buna göre hastaların % 47,4 ü erkek, 52,6'sı ise kadın hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 4.1. Hastalara ait cinsiyet ve yüzde verileri

	Cinsiyet	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Erkek	18	47,4	47,4	47,4
	Kadın	20	52,6	52,6	100,0
	Total	38	100,0	100,0	

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri tablo 4.2'de verilmiştir. Buna göre çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları 15 ay 76 gün (17 ay 16 gün), ortalama boyları 70,32 cm, kilo ortalamaları 7,44 kg, ortalama vücut yüzey alanları ise 0,37 m2 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2. Hastalara ait demografik veriler

Descriptive Statistics	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yas_ay_gun	38	,07	92,00	15,7637	24,61830
Boy_cm	38	48	120	70,32	21,189
Kilo_kg	38	2,6	17,2	7,447	4,5305
BSA_m2	38	,19	,77	,3764	,17734

Hastalarda yürütülen operasyonların çeşit ve sayıları tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Yapılan operasyonlar

Operasyon_tipi	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
AORTİK İNTEROPTİON	2	5,3	5,3	5,3
ASD	2	5,3	5,3	10,5
ASD+PVDA	2	5,3	5,3	15,8
ASD+VSD	2	5,3	5,3	21,1
BT. ŞANT	4	10,5	10,5	31,6
FALLOT TETRALOJİSİ	2	5,3	5,3	36,8
GLENN	2	5,3	5,3	42,1
NORWOOD	4	10,5	10,5	52,6
TGA	4	10,5	10,5	63,2
TOF	4	10,5	10,5	73,7
TPVDA	2	5,3	5,3	78,9
VSD	6	15,8	15,8	94,7
VSD+AV KANAL	2	5,3	5,3	100,0
Total	38	100,0	100,0	

Çalışmaya dahil edilen hastaların Flow(lt), Sıcaklık (giriş), Sıcaklık (düşüş), Sıcaklık (çıkış), Hct (giriş), Hct (çıkış), İdrar (giriş), İdrar (çıkış), Ek yapılan kan, Ek yapılan plazma, Ek yapılan albumin, Perfüzyonsüresi (dk), Krosklempsüresi (dk), toplam prime (ml), Toplam kanprime + ekvolüm (ml) ve toplam plazma prime+ekvolüm (ml) gibi diğer tanımlayıcı istatistik değerleri tablo 4.4'te verilmiştir. Buna göre bu parametrelerin en önemli olanlarından ortalama perfüzyon süresi 130,58 dk, ortalama klemp süresi ise 74,53 dk olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.4. Hastalara ait diğer tanımlayıcı istatistik değerleri

Descriptive Statistics	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Flow_lt	38	,45	1,85	,9026	,42854
Sıcaklık_giriş	38	35,0	36,7	36,442	,3546
Sıcaklık_düşüş	38	28,0	37,0	29,763	2,7723
Sıcaklık_çıkış	38	36,7	37,0	36,847	,1330
Hct_giriş	38	28,0	49,0	34,842	4,9812
Hct_çıkış	38	27,1	46,2	34,547	4,7859
İdrar_giriş	38	0	320	39,74	74,443
İdrar_çıkış	38	0	800	202,89	230,835
Ek_kan	38	0	190	34,47	53,091
Ek_plazma	38	0	60	16,05	21,090
Ek_albumin	38	0	30	3,16	9,330
Perfüzyon_süresi_dk	38	49	419	130,58	84,111
Kros_klemp_süre_dk	38	0	199	74,53	48,729
Dvit_preop	38	4,3	74,8	19,253	15,4496
Dvit_postop	38	4,1	41,7	13,962	8,8662
Prime_toplam	38	200	600	292,37	125,724
Toplam_kanprime_ekvolüm	38	100	300	210,16	59,402
Toplam_plazmaprime_ekvolüm	38	30	350	102,37	81,777

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin normallik dağılıma uygunluğu Skewness (çarpıklık), kurtosis (basıklık) değerleri (Tablo 4.5) ile Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk yöntemleri ile değerlendirildi (Tablo 4.6). Toplam örneklem sayısı 50'nin altında olduğundan Shapiro-Wilk yöntemi dikkate alındı. Skewness (çarpıklık), kurtosis (basıklık) değerleri -1,5 ile + 1,5 arasında ise normal dağılımlı, değilse normal olmayan dağılımlı olarak kabul edildi. Çıkan ''Tests of Normality'' tablosunda ''Shapiro-Wilk'' sonuçlarına göre ''Sig.'' değeri 0.05'ün üstündeyse veriler normal dağılımlı, 0.05'in altında ise veriler normal olmayan dağılımlı olarak kabul edildi. Buna göre Hct (çıkış) değerleri normal dağılımlı olarak kabul edilirken, Dvit (preop), Dvit (postop), BSA (m2),Flow(lt), Hct

(giriş), İdrar(giriş), İdrar (çıkış), Perfüzyonsüresi (dk) ve Krosklempsüresi (dk) normal olmayan dağılım olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.5. Skewness (çarpıklık), kurtosis (basıklık) değerleri

Descriptives			
Dvit_preop	Skewness	2,605	,383
	Kurtosis	7,694	,750
Dvit_postop	Skewness	1,645	,383
	Kurtosis	3,422	,750
BSA_m2	Skewness	,971	,383
	Kurtosis	,024	,750
Flow_lt	Skewness	,926	,383
	Kurtosis	-,041	,750
Hct_giriş	Skewness	1,161	,383
	Kurtosis	1,621	,750
Hct_çıkış	Skewness	,496	,383
	Kurtosis	,163	,750
İdrar_giriş	Skewness	3,010	,383
	Kurtosis	9,604	,750
İdrar_çıkış	Skewness	1,288	,383
	Kurtosis	,705	,750
Perfüzyon süresi	Skewness	2,190	,383
	Kurtosis	5,792	,750
Kros_klemp_süre_dk	Skewness	,662	,383
	Kurtosis	,506	,750

Tablo 4.6 . Bağımlı değişkenlerin normallik analizi (Tests of Normality tablosu)

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dvit_preop	,277	38	,000	,694	38	,000
Dvit_postop	,165	38	,011	,845	38	,000
BSA_m2	,149	38	,032	,865	38	,000
Flow_lt	,145	38	,041	,870	38	,000
Hct_giriş	,172	38	,006	,897	38	,002
Hct_çıkış	**,093**	**38**	**,200***	**,955**	**38**	**,135**
İdrar_giriş	,297	38	,000	,567	38	,000
İdrar_çıkış	,255	38	,000	,806	38	,000
Perfüzyon_süresi_dk	,186	38	,002	,756	38	,000
Kros_klemp_süre_dk	,164	38	,011	,933	38	,026

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında idrar çıkışı kaydedildi ve uygulanan ameliyatın idrar çıkışına etkisi incelendi (Tablo 4.7). İdrar verileri normallik dağılımına uygun olmadığından Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Test sonunda, ameliyattan sonra ve önce ölçülen idrar hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (Z=-4,942 ve p=0,000). Anlamlı farkın yönünü incelemek için medyan sıralaması incelendiğinde, 32 hastanın medyanın üstünde olduğu, 6 hastanın medyana eşit ve hiçbir hastanın medyanın altında kalmadığı görüldü. Diğer bir deyişle, ameliyat sonrası dönemde idrar hacminin anlamlı bir şekilde arttığı görüldü.

Tablo 4.7. Ameliyat öncesi ve sonrası idrar hacminin değerlendirilmesi

Ranks		N	Mean Rank Sıraların ortalaması	Sum of Ranks Sıraların toplamı	Z	p
İdrar_çıkış - İdrar_giriş	Negative Ranks Negatif sıralar	0[a]	,00	,00	-4,942	0,000
	Positive Ranks Pozitif sıralar	32[b]	16,50	528,00		
	Ties Eşit sıralar	6[c]				
	Total	38				

a. İdrar_çıkış < İdrar_giriş

b. İdrar_çıkış > İdrar_giriş

c. İdrar_çıkış = İdrar_giriş

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında vitamin D seviyeleri kaydedildi ve uygulanan ameliyatın vitamin D seviyesine etkisi incelendi (Tablo 4.8). Vitamin D verileri normallik dağılımına uygun olmadığından Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Test sonunda, ameliyattan sonra ve önce ölçülen vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($Z=-4,839$ ve $p=0,000p<0,001$). Anlamlı farkın yönünü incelemek için medyan sıralaması incelendiğinde, 32 hastanın medyanın altında olduğu, 6 hastanın medyanın üstünde olduğu ve hiçbir hastanın medyana eşit olmadığı görüldü. Diğer bir deyişle, ameliyat sonrası vitamin D seviyesinin ameliyat öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görüldü. Yani ameliyat sonrası vitamin D değeri düşmüştür.

Tablo 4.8. Ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D seviyesinin değerlendirilmesi

Ranks		N	Mean Rank	Sum of Ranks	Z	p
Dvit_postop - Dvit_preop	Negative Ranks	32[a]	22,00	704,00	-4,839[a]	,000
	Positive Ranks	6[b]	6,17	37,00		
	Ties	0[c]				
	Total	38				

a. Dvit_postop < Dvit_preop

b. Dvit_postop > Dvit_preop

c. Dvit_postop = Dvit_preop

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında idrar miktarının ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D seviyesine etkisi değerlendirildi (Tablo 4.9). Buna göre ameliyat öncesi ve sonrasındaki idrar seviyeleri ile vitamin D seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Tablo 4.9. Ameliyat öncesi ve sonrası idrar çıkışının vitamin D seviyesine etkisi

Correlations			İdrar_giriş	İdrar_çıkış	Dvit_preop	Dvit_postop
Spearman's rho	İdrar_giriş	r	1,000	,724**	-,119	-,151
		p	.	,000	,477	,365
	İdrar_çıkış	r	,724**	1,000	-,196	-,249
		p	,000	.	,237	,132
	Dvit_preop	r	-,119	-,196	1,000	,928**
		p	,477	,237	.	,000
	Dvit_postop	r	-,151	-,249	,928**	1,000
		p	,365	,132	,000	.

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Çalışmaya dahil edilen hastaların Perfüzyon süresi, Krosklemp süresi ve Flowun ameliyat sonrası vitamin D ile olan ilişkisi incelenmiştir (Tablo 4.10). Bu inceleme sonucunda Perfüzyon süresi, Krosklemp süresi ve Flowun ameliyat sonrası vitamin D ile anlamlı bir korelasyona sahip olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.10. Perfüzyon süresi, Kros klemp süresi ve Flowun ameliyat sonrası vitamin D ile olan ilişkisi

Correlations			Perfüzyon_süresi	Kros_klemp_süre	Flow_lt	Dvit_preop	Dvit_postop
Spearman's rho	Perfüzyon_süresi	r	1,000	,949**	-,217	-,019	-,218
		p	.	,000	,191	,908	,190
	Kros_klemp_süre	r	,949**	1,000	-,123	-,062	-,225
		p	,000	.	,463	,714	,175
	Flow_lt	r	-,217	-,123	1,000	-,306	-,277
		p	,191	,463	.	,062	,092
	Dvit_preop	r	-,019	-,062	-,306	1,000	,928**
		p	,908	,714	,062	.	,000
	Dvit_postop	r	-,218	-,225	-,277	,928**	1,000
		p	,190	,175	,092	,000	.

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Yapılan çalışmaya dahil edilen hastaların BSA ve Htc giriş değerlerinin ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D ile olan ilişkisi incelenmiş (Tablo 4.11) olup, buna göre BSA değerinin ameliyat öncesi (r=-0,352, p=0,030) ve sonrası (r=-0,335, p=0,040) vitamin D ile negatif anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların BSA ve Htc giriş değerlerinin ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D ile olan ilişkisi

Correlations			BSA_m2	Hct_giriş	Dvit_preop	Dvit_postop
Spearman's rho	BSA_m2	r	1,000	-,078	-,352*	-,335*
		p	.	,641	,030	,040
	Hct_giriş	r	-,078	1,000	,024	,132
		p	,641	.	,885	,431
	Dvit_preop	r	-,352*	,024	1,000	,928**
		p	,030	,885	.	,000
	Dvit_postop	r	-,335*	,132	,928**	1,000
		p	,040	,431	,000	.
		r				

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Yapılan çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı ile ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D ile olan ilişkisi incelenmiş (Tablo 4.12) olup, buna göre yaş ile ameliyat öncesi (r=-0,361, p=0,026) ve sonrası (r=-0,320, p=0,050) vitamin D ile negatif anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir.

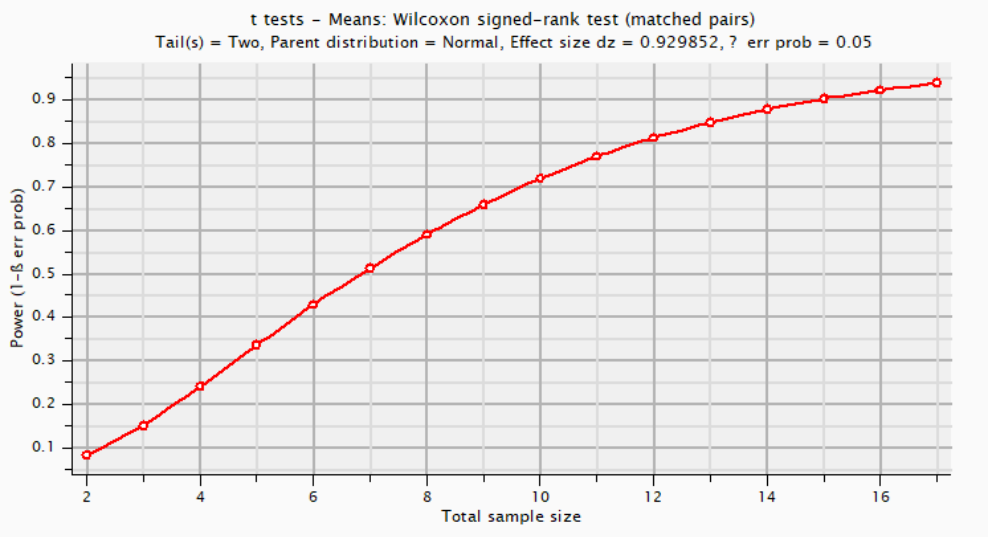
Tablo 4.12. Hastaların yaşı ile ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D ile olan ilişkisi

Correlations					
			Yas_ay_gun	Dvit_preop	Dvit_postop
Spearman's rho	Yas_ay_gun	r	1,000	-,361*	-,320*
		p	.	,026	,050
	Dvit_preop	r	-,361*	1,000	,928**
		p	,026	.	,000
	Dvit_postop	r	-,320*	,928**	1,000
		p	,050	,000	.
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).					
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					

Elde edilen istatistiksel anlamlılığın klinikteki gücünü incelemek için post-hoc güç analizi yapıldı (Tablo 4.13). Buna göre ön test ve son test olarak incelenen idrar değişkeninden elde edilen gücün %93 (1-β errprob) olduğu görüldü.

Tablo 14. İdrar değişkeni için güç analizi

ttests-		
Means:Wilcoxonsigned-		
ranktest(matchedpairs)		
Options:	A.R.E.method	
Analysis:	Posthoc:Computeachievedpower	
Input:	Tail(s)	= Two
	Parentdistribution	= Normal
	Effectsizedz	= 0.9298524
	αerrprob	= 0.05
	Totalsamplesize	= 38
Output:		
		Noncentralityparameterδ =
	Criticalt	= 2.1286039
	Df	= 15.2338042
	Power(1-βerrprob)	= 0.9384084

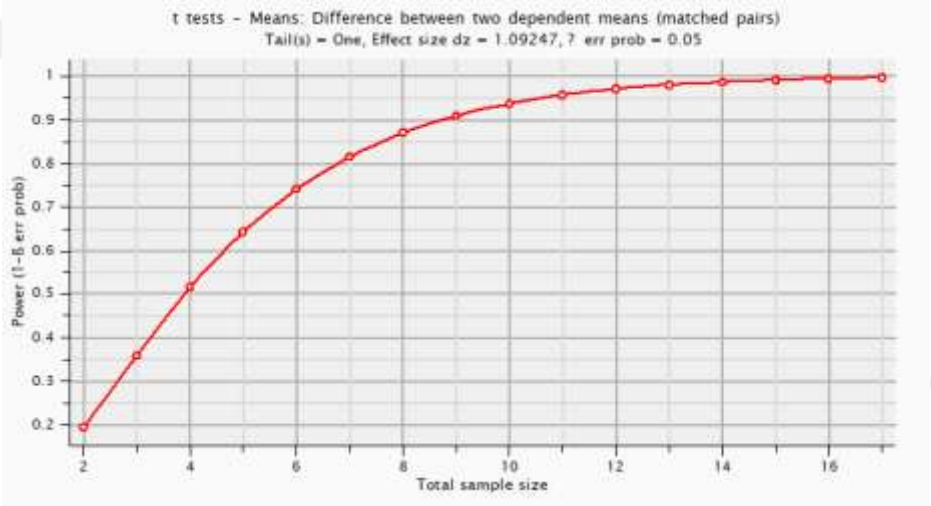


Şekil 4.1. İdrar değişkeni örneklem ve güç X-Y grafiği

Elde edilen istatistiksel anlamlılığın klinikteki gücünü incelemek için post-hoc güç analizi yapıldı (Tablo 4.14). Buna göre ön test ve son test olarak incelenen vitamin D değişkeninden elde edilen gücün %99 (1-β errprob) olduğu görüldü.

Tablo 15. Vitamin D değişkeni güç prokololü

ttests-		
Means:Differencebetweentwodependentmeans(matchedpairs)		
Analysis:	Posthoc:Computeachieved power	
Input:	Tail(s)	= One
	Effectsizedz	= 1.0924658
	αerrprob	= 0.05
	Totalsamplesize	= 38
Output:	Noncentralityparameterδ	= 4.5043519
	Criticalt	= 1.7458837
	Df	= 16
	Power(1-βerrprob)	= 0.9960796



Şekil 4.2. Vitamin D değişkeni örneklem ve güç X-Y grafiği

5. TARTIŞMA

D vitaminin kardiyovasküler sistem üzerinde nasıl etkiler bıraktığı bilinmekte fakat bu etkilerin hangi mekanizmalarla olduğu tam olarak anlaşılmış değildir. London ve ark'nın yaptığı çalışmada D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza sebep olabileceği görülmüştür (141). D vitamini kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. D vitamini endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonu baskılayarak ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engelleyerek antiaterosklerotik etki gösterir. Framingham Off Spring Study'de KVH öyküsü olmayan 1739 kişi yaklaşık 5,4 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda KVH'a bağlı gelişen risklerin %53-80 oranında daha fazla olduğu bildirilmiştir (140). D vitamini eksikliği, kalsiyum dengesinin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Nativ ve aktif D vitamini analoglarının suplemantasyonu PTH düzeyindeki yükselmeyi düşürür. Bu durum PTH'nın miyokard ve damar duvarı üzerine olan olumsuz etkilerini azaltarak kalp üzerine koruyucu etki sağlar. Ayrıca PTH kan basıncını artırır ve ani kardiyak ölüm dâhil kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilidir (147).

Holick MF ve arkadaşlarının D vitaminiyle ilgili yaptıkları çalışmada (126) 20 ng/ml ve altındaki değerleri eksiklik, 21-29 ng/ml arası değerleri ise yetersizlik olarak tanımlamışlardır. Yine ABD Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention CDC) tarafından belirtilen D vitamini düzeylerine (135) göre 12 ng/ml'nin altında olanlarda D vitamini eksikliği, 12-20 ng/ml'nin arasında olanlarda is D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından D vitamini seviyeleri konusunda yayınladığı genelgede 25 ng/ml"nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/ml"nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, D vitamini düzeyinin düşük oluşunun kanser insidansını ve kardiyovasiküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve MS (multipl skleroz) gibi otoimmün hastalıklar ile seyrettiği bildirilmiştir (91).

Yaptığımız projede çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında vitamin D seviyeleri incelenerek uygulanan ameliyatın vitamin D seviyesine etkisi araştırılmıştır. Hastaların ameliyat öncesi ortalama Vitamin D değerleri 19,253 ng/mL, ameliyat sonrası ise ortalama Vitamin D değerleri 13,962 ng/mL olarak ölçülmüştür. Yapılan çalışma sonucunda ameliyattan sonra ve önce ölçülen vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($Z=-4,839$ ve $p=0,000$ $p<0,001$). Buna göre ameliyat sonrası vitamin D seviyesinin ameliyat öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görüldü. Yaptığımız çalışmaya göre hastaların ameliyat öncesi ortalama D vitamini değerleri 19,253 ng/mL olup, bu değer 20 ng/ml'nin altındadır. Bu durum bize gösteriyor ki D vitamin değerleri kalp hastalıkları açısından önemlidir.

Yapılan çalışmaya dahil edilen hastaların BSA değerlerinin ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D ile olan ilişkisi incelenmiş olup, buna göre BSA değerinin ameliyat öncesi ($r=-0,352$, $p=0,030$) ve sonrası ($r=-0,335$, $p=0,040$) vitamin D ile negatif anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Yani düşük BSA değerlerine sahip olan hastalarda Vitamin D değerleri yüksek çıkarken, yüksek BSA değerlerine sahip olan hastalarda ise Vitamin D değerleri düşük çıkmıştır.

Yapılan çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı ile ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D ile olan ilişkisi incelenmiş olup, buna göre yaş ile ameliyat öncesi ($r=-0,361$, $p=0,026$) ve sonrası ($r=-0,320$, $p=0,050$) vitamin D ile negatif anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Yani düşük yaş değerlerine sahip olan hastalarda Vitamin D değerleri yüksek çıkarken, yüksek yaş değerlerine sahip olan hastalarda ise Vitamin D değerleri düşük çıkmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre düşük yaş ve BSA değerlerine sahip olan hastalarda Vitamin D değerleri yüksek çıkmıştır. Buna göre yaşı ve vücut yüzey alanı yüksek olan hastalarda Vitamin D değerleri düşük çıkmıştır.

Yaptığımız çalışmada ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında idrar çıkışı kaydedilerek uygulanan ameliyatın idrar çıkışına etkisi incelenmiştir. Ameliyattan önce ortalama idrar girişi 39,74 ml, ameliyattan sonra is ortalama idrar çıkış 202,89 ml olarak ölçülmüştür. Buna göre ameliyattan sonra ve önce ölçülen idrar hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (Z=-4,942 ve p=0,000). Diğer bir deyişle, ameliyat sonrası dönemde idrar hacminin anlamlı bir şekilde arttığı görüldü. Bu sonuçlar zaten beklenen sonuçlardır. Çünkü ameliyat sırasında hastalara İ.V ve pompa yoluyla intravenöz sıvılar, kan ve prime solüsyon verilmiştir. Bunlara bağlı olarak ameliyat sonunda hastadan idrar çıkışı fazla olmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında idrar miktarının ameliyat öncesi ve sonrası vitamin D seviyesine etkisi değerlendirildi. Buna göre ameliyat öncesi ve sonrasındaki idrar seviyeleri ile vitamin D seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Yani Vitamin D değerleri ile hastanın idrar seviyesi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların Perfüzyon süresi, Kros klemp süresi ve Flow'un ameliyat sonrası vitamin D ile olan ilişkisi incelenmiş olup, bu inceleme sonucunda Perfüzyon süresi, Kros klemp süresi ve Flow'un ameliyat sonrası vitamin D ile anlamlı bir korelasyona sahip olmadığı tespit edilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan çalışmada D vitamininin kardiyovasküler hastalıklarda olan koruyucu ve dengeleyici etkisi gözlemlenmiş ve daha önce yapılan çalışmaları destekler sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde mevcut olan çeşitli etkiler gözlemlenmiş ayrıca D vitamininin cerrahi hastalarda da etkili olduğu, operasyon öncesi ve sonrasında belirgin farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. İyileşme sürecinde değerlendirilen D vitaminin seviyesi kanda preoperatif dönemden daha az ölçülmüştür. Operasyon sonrası D vitamini istatiksel olarak düşük bulunmuş ve tüm hastalar üzerinde ayı etki görülmüştür.

Yaptığımız çalışmaya göre hastaların ameliyat öncesi ortalama D vitamini değerleri 19,253 ng/mL olup, bu değer 20 ng/ml'nin altındadır. Bu durum bize D vitamin değerlerinin kalp hastalıkları açısından önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca D vitamini seviyesinin preoperatif dönemde yüksek olması postoperatif mortalite üzerinde azaltıcı etkili olduğu anlaşılmış, daha düşük D vitamini seviyelerinin hastaların daha kötü klinik seyrine neden olabileceği de anlaşılmıştır. Bu çalışmayla D vitaminin daha önce literatürde bahsedilen etkilerinin yanında cerrahi operasyona ihtiyaç duyan bireylerde de etkilerinin mevcut olduğu görülmüştür.

BSA değerinin ameliyat öncesi vitamin D ile negatif anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Yani düşük BSA değerlerine sahip olan hastalarda Vitamin D değerleri yüksek çıkarken, yüksek BSA değerlerine sahip olan hastalarda ise Vitamin D değerleri düşük çıkmıştır.

Hastaların yaşı ile ameliyat öncesi vitamin D ile negatif anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Yani düşük yaş değerlerine sahip olan hastalarda Vitamin D değerleri yüksek çıkarken, yüksek yaş değerlerine sahip olan hastalarda ise Vitamin D değerleri düşük çıkmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre düşük yaş ve BSA değerlerine sahip olan hastalarda Vitamin D değerleri yüksek çıkmıştır. Buna göre yaşı ve vücut yüzey alanı yüksek olan hastalarda Vitamin D değerleri düşük çıkmıştır.

Bunun yanı sıra idrar hacmi üzerindeki etkiler de gözlemlenmiş, ameliyat sonrası belirgin artış tespit edilmiştir. Fakat bu artışın postoperatif D vitamini seviyesine etkisi olmadığı belirlendi.

Yaptığımız çalışmalarla beraber bazı epidemiyolojik araştırmalarda D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalık arasında ilişkiler bulunmuştur.

D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkilerinin incelendiği bu çalışmanın sonuçların sağlık araştırmacıları için bir rehber olacağı düşünülmektedir. Ayrıca araştırmanın daha kapsayıcı olması için daha büyük örneklem gruplarında yapılması ve D vitamini takviyesinin kardiyovasküler prognozu nasıl etkilediğiyle ilgili çalışmaların yapılması gerekir.

7. KAYNAKLAR

1. Ögr. Grv. Perihan Gürbüz, Ögr. Grv. Gülsüm Yetiş , Ögr. Grv. Ayşe Yakupoğulları D Vitamini: İnsanVücudunda Etkinliği Ve Eksikliği. dergipark.org.tr/tr/pub/inonusaglik. 1 Oca 2013 - *Cilt 3 Sayı 2-2015*.

2. Berne R.M., Levy M.N. Kalsiyum ve Fosfat Mekanizmasının Endokrin Düzenlenmesi. Fizyoloji:2008, 5. Baskı, çeviri. Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Sayfa 801

3. *Kıdır*. D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri. *398*. *J Clin Exp Invest* www.jceionline.org. *Vol 4, No 3, September 2013*

4. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. Kidney International Supplements 2011;1:111-115.

5. *Canan ERSOY , Alparslan ERSOY .Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*.Dergipark.Org.Tr/Pub/Uutfd. Yıl 2019, Cilt 45 , Sayı *2*, Sayfalar 219 - 223 2019-08-01.

6. Karzai W, Priebe HJ. Oxygen Consumption in Hemodialysis Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 1998; 12.4: 415-417.

7. Cooley DA. Fifty years of Cardiovascular Surgery. The Annals of thoracic surgery 1994; 57.5: 1059-1063.

8. Melrose DG. A History Cardiopulmonary Bypass. In: Taylor KM editor. Cordiopulmonary Bypass. London: Chapman and Hall Ltd; 1986. p.1-7.

9. Livesey SA, Lennox SC. Historical aspects. In: Kay PH editor. Techniquesin Extracorporalcirculacion. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1992. p.1-8.

10. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting: not a Flash in the pan. The Annals of thoracic surgery 2003; 75(1): 306-313.

11. Jacobj Carl. Ein Beitrag zur Technik der künstlichen Durchblutung überlebender Organe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1895; 36.5-6: 330-348.

12. Andaç H, Katırcıoğlu SF, Sarıtaş A, Mavitaş B, Zorlutuna İY, Taşdemir O ve ark. Miyokardiyal Korumada Antegrad-Retrograd ve Antegrad Kardiyopleji Uygulamalarının Karşılaştırılması. Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology 1992; 5(1): 69-77.

13. Kaiser L, Irving LK, Thomas LS, eds. Mastery of Cardiothoracic Surgery. Philedephia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

14. Stephenson LW. History of Cardiac Surgery. In: Cohn LH, Edmunds LH, Jr. editors. Cardiac Surgery in the Edults. New York: Mcgraw-hill medical Publishing Division; 2003. p.3-31.

15. Buckberg GD, Allen BS. Myocardial Protection During Adult Cardiac Operations. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. 5th ed. London: Prentice-Hall International Inc; 1991. p.1417-41.

16. 16-Us MH, Pekediz A, Özal E, İnan K, Duran E, Öztürk ÖY. Influence of cell-saver use on postoperative hematologic parameters. Koşuyolu Heart Journal, 4:110-4, 2000).

17. DeBakey ME. A Simple Continuous Flow Blood İnfusion İnstrument. New Orleans Med Surg J 1934; 87:386.

18. Millî Eğitim Bakanlığı. Biyomedikal Cihaz Teknolojileri, Kalp Akciğer Makinesi. Ankara: 2013.

19. Stephenson LW. History of Cardiac Surgery. In: Cohn LH, Edmunds LH, Jr. editors. Cardiac Surgery in the Edults. New York: Mcgraw-hill medical Publishing Division; 2008. p.1471-9.

20. Koray A. Kardiyopulmoner Bypass ve Optimal Koşullar. In: Dönmez A, editör. Kalp ve Anestezi. Ankara: İntertıp yayınevi; 2015. s. 121-140.

21. Günaydın S, Yılmaz S. Ekstrakorporal Devrelerin Tasarımı ve Temel Prensipleri-Enstrümantasyon. In: Demirkılıç U, editor. Ekstrakorporal Dolaşım. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2015. s. 163-172.

22. Pearson DT. Gas Exchange: Bubble and Membrane Oxygenators. In Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery 1990 October; 2(4): p. 313.

23. Clark RE, Beauchamp RA. Magrath RA, ‘et a1 Comparison of bubble and Membrane Oxygenators’ in Short and Long Perfusions. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 78555.

24. Davies LK. Hypothermia: Physiology and Clinical Use. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, editors. Cardiopulmonary Bypass. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. 140.

25. Zeybek R, İşkesen İ. Klinik Perfüzyon El Kitabı. 2. Baskı. Manisa: Meta basım; 1999.

26. Leschinsky BM, Itkin GP, Zimin NK. Centrifugal Blood Pumps a Brief Analysis Development of New Designs. Perfusion 1991; 6(2):115-21.

27. Lyman MM, Grigg C, Kinsey CB, Keckler MS, Moulton-Meissner H, Cooper E, et al. Invasive Nontuberculous Mycobacterial İnfections Among Cardiothoracic Surgical Patients Exposed to Heater–Cooler Devices. Emerging infectious diseases 2017; 23(5):796.

28. Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, Shore-Lesserson L, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: clinical Practice Guidelines For Cardiopulmonary Bypass—Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass. The Annals of thoracic surgery 2015; 100(2):748-757.

29. Sinan D. Mitral Darlığı. 18.11.2016;Url:http://www.Dicle.Edu.Tr/Contents/5a3d76c2-36a9-4852-8a29 Abce7a61da26.Pdf.

30. Duyuler S, Tüfekçioğlu O. Mitral Darlığı Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Turkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics 2011; 4(5): 80-85.

31. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation. New England Journal of Medicine 2007; 356(1):29-38.

32. Hodo B, Kardiyopulmoner Bypass Uygulanan Pediyatrik Olgularda Modifiye Ultrafiltrasyonun Sitokinler Üzerindeki Etkisi. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Merkezi Uzmanlık Tezi; 2015.

33. Bakır İ, Gül M. Kalp Kapak Hastalıkları-TAVİ, Mitraklip: Kalp Cerrahisi Bakışı. Turkiye Klinikleri Cardiovascular Surgery-Special Topics 2014; 6(1):72-76.

34. Patient's Guide To Heart Surgery Heart Valve Surgery. 2017;Url: http://www.Cts.Usc.Edu/Hpg-Heartvalvesurgery.Html.

35. Bigi L, Ghelli N, Menghini A, Panzani I. Design and Principles of the Extracorporeal Circuit. In Techniques in Extracorporeal Circulation1992:33-41.

36. Sarıbülbül O. Kalp Akciğer Makinası – Ekstrakorporeal Dolaşım. Duran E. Editör. In: Kalp ve Damar Cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004. s.10471074.

37. Günaydın S, Yılmaz S, Ekstrakorporal Devrelerin Dizayn ve Temel Prensipleri-Enstrumantasyon. Demirkılıç U, ed. In: Ekstrakorporal Dolaşım. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2008. s.3-183-194.

38. Ak K. Kardiyopulmoner Bypass ve Optimal Koşulları. Dönmez A Editör. In: Kalp ve anestezi. İstanbul: Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Yayınları; 2015. s.121-140.

39. Edmunds Jr LH, Saxena NC, Hillyer P, Wilson TJ. Relationship Between Platelet Count and Cardiotomy Suction Return. The Annals of Thoracic Surgery 1978; 25(4):306-310.

40. Mahmood S, Bilal H, Zaman M, Tang A. Is a Fully Heparin-Bonded Cardiopulmonary Bypass Circuit Superior to a Standard Cardiopulmonary Bypass Circuit?. Interactive cardiovascular and Thoracic Surgery 2012; 14(4):406-414.

41. Boodhwani M, Hamilton A, de Varennes B, Mesana T, Williams K, Wells GA, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial to Assess the Feasibility of Testing Modified Ultrafiltration as a Blood Conservation Technology in Cardiac Surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2010; 139(3):701-706.

42. Yokoyama K, Takabayashi S, Komada T, Onoda K, Mitani Y, Iwata H, et al. Removal of Prostaglandin E2 and İncreased İntraoperative Blood Pressure During Modified Ultrafiltration in Pediatric Cardiac Surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2009; 137(3):730-735.

43. Kopman EA, Ferguson TB. Pulmonary Edema Following Cardiopulmonary Bypass. Anesthesia & Analgesia 1978; 57(3):367-371.

44. Romagnoli A, Hocker J, Keatz A, Milan J. External Hemoconcentration After Deliberate Hemodilution. In: Annals of the Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. IL, USA: Park Ridge; 1976.

45. Magilligan Jr DJ, Oyama C. Ultrafiltration During Cardiopulmonary Bypass: Laboratory Evaluation and İnitial Clinical Experience. The Annals of thoracic surgery 1984; 37(1):33-39.

46. World Heart Organization: Cardiovascular diseases. 2017; Url: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.

47. Badır A, Demir Korkmaz F. Koroner arter hastalıkları. Ayfer Karadakovan ve Fatma Eti Aslan Ed. In: Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. 3. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitapevi; 2014. s.431.

48. Shaffer R, Bucher L. Coronary artery disease and acute coronary syndrome. Sharon LL, Linda B, Margaret McLean H, Mariann MH Ed. In: Medical Surgical Nursing, Assessment and Management of Clinical Problems. 10th ed. St.Louis: Elsevier Saunders; 2017. s.702-725.

49. Karahan A. Kalp damar cerrahisi ve hemşirelik bakımı. Nalan ÖE Ed. In: Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Akıl Notları. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2016. s.41-80.

50. Erdil F, Özhan Elbaş N. Kalp cerrahisi ve hemşirelik bakımı. In: Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği. 2016. s.297-334.

51. Çevik A, Olgun N. Kardiyovasküler aciller. Fatma EA, Nermin O Ed. In: Erişkinlerde Acil Bakım içinde. Ankara: Nobel Kitabevi; 2014. s. 432-441.

52. Aktümsek A. Dolaşım sistemi. Abdurrahman A Ed. In: İnsan Anatomisi ve Fizyolojisi Ankara: Nobel Kitapevi; 2015. s. 108-123.

53. Söyler C. Kardiyovasküler hastalıklar. Gülbin A, Mine DT Ed. In: Bir Bakışta İç Hastalıkları Ankara: Akademisyen Kitapevi; 2016. s. 172-208.

54. Hutchinson M. Hypertension. Sharon LL, Linda B, Margaret McLean H, Mariann MH Ed. In: Medical Surgical Nursing, Assessment and Management of Clinical Problems. 10th ed. St.Louis: Elsevier Saunders; 2017. s.681-682.

55. Ceyhan Ö. Kardiyovasküler fonksiyonlar. Nimet O, Özlem O Ed. In: Patofizyoloji. Adana: Çukurova Nobel Tıp Kitapevileri; 2016. s.81.

56. Dechant L. Care of patients with cardiac problems. Donna D. Ignatavicius M. Linda Workman Ed. In: Medical-Surgical Nursing Patient-Centered Collaborative Care. 8th ed. St.Louis: Elsevier; 2016. s. 649- 705.

57. Sevinç S. Kardiyovasküler sistem hastalıkları ve hemşirelik yönetimi: Kardiyovasküler sistemin yapı ve fonksiyonları. Nimet O ve Özlem O Ed. In: Temel İç Hastalıkları Hemşireliği ve Farklı Boyutları ile Kronik Hastalıklar. Adana: Çukurova Nobel Tıp Kitapevi; 2016. s. 221-225.

58. Mendis S, Puska P, Norrving B, Worl Health Organşzation. Global atlas on crdiovaskular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.

59. American Heart Association. About congenital heart defects. 2017; Url:http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/ About ongenitalHeatDefects/About-Congenital-Heart nDefects_UCM_001217_Article.jsp#.WkgGot9l_IV.

60. Yava A, Köçkar Ç. Kalp ile ilişkili bozukluklar. Fatma EA, Nermin O Ed. In: Fizyopatoloji. Ankara: Akademisyen Kitapevi; 2017. s. 215-225.

61. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization; 2013.

62. World Health Organization: World Healt Day. 2018; Url: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en/ .

63. World Health Organization: Cardiovascular disease. 2018; Url:http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.

64. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2015 Türkiye kalp ve damar hastalıkları önleme ve kontrol programı 2015-2020. 2018; Url: https://www.tkd.org.tr/TKDData/Uploads/files/Turkiye-kalp-ve-damar-hastaliklari-onlemeve-kontrol-programi.pdf.

65. Onat A, Can G. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük. 2017; Url: http://file.tkd.org.tr/PDFs/TEKHARF-2017.pdf.

66. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm nedeni istatistikleri, 2016. 2017; Url: http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24572.

67. Abacı A. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. Türk Kardiyol Dern Arş 2011; 39(4):1-5.

68. Yeşil P, Altıok M. Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolünde Fiziksel Aktivitenin Önemi. Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi 2012; 3(3):39-48.

69. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot, JF. The Relationship of Autonomic İmbalance, Heart Rate Variability and Cardiovascular Disease Risk Factors. International journal of cardiology 2010; 141(2):122-131.

70. American Heart Association. Make the Effort to Prevent Heart Disease with Life's Simple 7. 2012.

71. Daniels R, Nicoll L. Coronary artery dysfunction: Nursing management. In: Contemporary Medical-Surgical Nursing .2th ed. United States of America: Delmar; 2012. s.625.

72. American Heart Association, Cardiac Procedures and Surgeries. 2017; Url: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/Treatmentofa%20HeartAttack/Cardiac-Procedures-and Surgeries_UCM_303939_Article.jsp#.WUu6zGjyjI.

73. Rosdahl CB, Kowalski MT. Cardiovascular disorders. In: Textbook of Basic Nursing. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. s.1336.

74. Kupper N, Mitchell DAF. Inflammatory and Structural Heart Disorders. Sharon LL, Linda B, Margaret MH, Mariann MH Ed. In: Medical Surgical Nursing, Assessment and Management of Clinical Problems. 10th ed. St.Louis: Elsevier Saunders; 2017. s. 793-795.

75. American Heart Association. Options for heart valve replacement: Valve replacement. 05.01.2018; Url: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/HeartValveProblemsandDisease/Options.

76. Çınar C, Oran İ. Temel Anjioplasti: Balon/Stentler ve Özellikleri. Türk Radyoloji Seminerleri, 2015; 3: 255-262.

77. Wipke-Tewis DD, Rich KA. Vascular disorders. Sharon LL, Linda B, Margaret MH, Mariann MH Ed. In: Medical Surgical Nursing, Assessment and Management of Clinical Problems. 10th ed. St.Louis: Elsevier Saunders; 2017. s. 806.

78. Moffa C. Heart failure. Sharon LL, Linda B, Margaret MH, Mariann MH Ed. In: Medical Surgical Nursing, Assessment and Management of Clinical Problems. 10th ed. St.Louis: Elsevier Saunders; 2017. s. 753.

79. Demir KF. Kalp Damar Sistemi Cerrahisinde Bakım. Fatma EA Ed. In: Cerrahi Bakım Vaka Analizleri İle Birlikte. 2. Baskı. Ankara: Akademisyen Tıp Kitapevi; 2017. s. 729-806.

80. Değişli CM. Kemik Metastazı Olan Meme Kanserli Hastalarda Verilen D Vitamini Tedavisinin Dolaşımdaki Hsp-90 ve Ck-18 Düzeyleri Üzerine Etkisi. Konya Selçuk Üniversitesi: Sağlık bilimleri enstitüsü; 2010.

81. Gülcü D. Tip 1 Diabetes Mellitus Hastalarında D Vitamini Düzeyleri. İstanbul: T.C. sağlık bakanlığı Bakırkoy kadın doğum ve cocuk hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi çocuk kliniği; 2011.

82. Doğa YM. İnsan Tarihinde Vitamin D. Katkı Pediatri Dergisi 1990; 11:345-386.

83. Yurdakök M. Pediatrik Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar. Ankara: Öztürk Matbaası; 1986. s.1-86.

84. Holick MF. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine 2007; 357(3):266-281.

85. Chesney RW. Rickets: an old form for a new century. Pediatrics international 2003; 45(5):509-511.

86. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289:8-28.

87. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D make the world go 'round'?. Breastfeeding Medicine 2008; 3(4):239-250.

88. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In Clinical Paediatric Endocrinology. Brook CGD Ed. 3th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1995. p.712-743.

89. Ataş A, Çakmak A, Soran MD. D Vitamini metabolizması ve Rikets hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008; 4(1):1-7.

90. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. Indian Journal of Medical Research 2008; 127(3):256-62.

91. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96(1):53-58.

92. Ataş A, Çakmak A, Soran MD. D Vitamini metabolizması ve Rikets hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008; 4(1):1-7.

93. Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. Jama 2002; 287(23):3116-3126.

94. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. Journal of internal medicine 2000; 247(2):260-268.

95. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. The Journal of nutrition 2005; 135(2):279-282.

96. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review. The Journal of the American Board of Family Medicine 2009; 22(6):698-706.

97. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 94(1):26-34.

98. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. The Journal of clinical investigation 2006; 116(8):2062-2072.

99. Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone?. Proceedings of the Nutrition Society 2012; 71(1):38-45.

100. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. Nutrition reviews 2008; 66(2):182-194.

101. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D make the world go 'round'?. Breastfeeding Medicine 2008; 3(4):239-250.

102. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In Clinical Paediatric Endocrinology. Brook CGD ed. 3th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1995. p.712-743

103. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Rheumatic Disease Clinics 2012; 38(1):141-160.

104. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan, B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46:224-41.

105. McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim A. Vitamin D: the neglected neurosteroid?. TRENDS in Neurosciences 2001; 24(10):570-571.

106. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. The Lancet 2001; 358(9292):1500-1503.

107. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. The American journal of clinical nutrition 2008; 87(4):1080-1086.

108. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. The journal of clinical endocrinology & metabolism 1988; 67(2):373-378.

109. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends in biochemical sciences 2004; 29(12):664-673.

110. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. Annual review of nutrition 2002; 22(1):139-166.

111. Christakos S, DeLuca HF. Minireview: vitamin D: is there a role in extraskeletal health?. Endocrinology 2011; 152(8):2930-2936.

112. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. Diabetologia 2005; 48(7):1247-1257.

113. Takeyama KI, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1α-hydroxylase and vitamin D synthesis. Science 1997; 277(5333):1827-1830.

114. Portale AA, Halloran BP, Morris RC. Physiologic regulation of the serum concentration of 1, 25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. The Journal of clinical investigation 1989; 83(5):1494-1499.

115. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2010; 5(9):1717-1722.

116. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spirer Z, Golander AL. 1 α, 25-Dihydroxyvitamin D 3, and 24, 25-dihydroxyvitamin D 3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. Nature 1979; 281(5729):317-319.

117. Stoffels K, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C. Immune regulation of 1α-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNγ pathway. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 2007; 103(3-5):567-571.

118. Esteban L, Vidal M, Dusso A. 1α-Hydroxylase transactivation by γ-interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBPβ expression and activation. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 2004; 89:131-137.

119. Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, et al. Evidence that both 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. Journal of cellular biochemistry 2006; 99(3):922-935.

120. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase in human health and disease. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 2007; 103(3-5):316-321.

121. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 94(1):26-34.

122. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J, et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-α-hydroxylase in murine macrophages. Clinical & Experimental Immunology 2000; 120(1):139-146.

123. Kurt A. Üreme Çağındaki Obez Kadınlarda Vitamin D Düzeyi ve Metabolik Sendrom İlişkisi. Mersin: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; 2011.

124. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. Annals of Nutrition and Metabolism 2018; 72(2):87-95.

125. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. Biochemical Journal 2012; 441(1):61-76.

126. Türken M. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalıklarının Patogenezinde D Vitamini Eksikliğinin Rolünün Araştırılması. Diyarbakır: T.C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Uzmanlık tezi; 2011.

127. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. Coe FL, Favus MJ editors. In: Disorders of bone and mineral metabolism. 2th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.157-174.

128. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. Current rheumatology reports 2008; 10(2):110-117.

129. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. The American journal of clinical nutrition 1999; 69(5):842-856.

130. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46:224-41.

131. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. The Journal of clinical investigation 2006; 116(8):2062-2072.

132. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. In Mayo Clinic Proceedings 2006; 81(3):353-373.

133. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. New England Journal of Medicine 1998; 338(12):777-783.

134. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Annals of epidemiology 2009; 19(2):73-78.

135. Centers for Disease Control and Prevention. Vitamin D. 2019; Url: https://www.cdc.gov/nutrition/infantandtoddlernutrition/vitamins-minerals/vitamin-d.html.

136. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı. 2019; Url: https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html.

137. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. The American journal of clinical nutrition 2004; 80(6):1689-1696.

138. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. The American journal of clinical nutrition 2006; 84(1):18-28.

139. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. Kidney Inter Suppl 2011; 1:111-115.

140. Judd S, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. Circulation 2008; 117(4):503.

141. London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. Journal of the American Society of Nephrology 2007; 18(2):613-620.

142. 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. Journal of cardiovascular pharmacology 2008; 51(6):559-564.

143. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y, Bravo Y, Weisinger JR, et al. Suppression of renin–angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. Kidney international 2008; 74(11):1394-1402.

144. Mc Carty MF. Poor vitamin D status may contribute to high risk for insulin resistance, obesity, and cardiovascular disease in Asian Indians. Medical hypotheses 2009; 72(6):647-651.

145. Ertürk S, Kutlay S, Karabulut HG, Keven K, Nergizoglu G, Ates K, et al. The impact of vitamin D receptor genotype on the management of anemia in hemodialysis patients. American journal of kidney diseases 2002; 40(4):816-823.

146. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT, et al. Vitamin D: molecular mechanism of action. Annals of the New York Academy of Sciences 2007; 1116(1):340-348.

147. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. Kidney International Supplements 2011;1:111-115.

148. Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. Lancet 1989:1:613.

149. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. J Hypertens 2010;29:636-645.

150. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med 2010;152:307-314.

151. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8:1599- 1608.

152. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. Curr Drug Targets 2011;12:54-60.

153. Garcia-Canton C, Bosch E, Ramirez A, et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in nondialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. Nephrol Dial Transplant 2011;26:2250-2256.

154. Li X, Speer MY, Yang H, et al. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:321-326.

155. Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, et al. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk of developing coronary artery calcification. J Am Soc Nephrol 2009;20:1805-1812.

156. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. J Am Soc Nephrol 2007;18:613-620.

157. Testa A, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. J Bone Miner Res 2010;25:313-319.

158. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. Eur Heart J 2010;31:2253- 2261.

159. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The Nonskeletal effects of Vitamin D: an Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews 2012;33:456-492.

160. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1931-1942.

161. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008;117:503-511.

162. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25OHD and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. Arch Intern Med 2008;168:1174-1180.

163. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25OHD and 1,25 D with all cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med 2008;168:1340-1349.

164. Martins D, Wolf M, Pan D. Prevalence of cardiovascular factors ad the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. Arch Intern Med 2007;167:1159-1165.

8. EKLER