



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nilüfer Özsoy

İSTANBUL/2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nilüfer Özsoy

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kadir Kayataş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince iyi bir hekim olarak yetişmemde emeği olan ve tezimin yapım aşamasında gösterdiği ilgi için hocam Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca yaptığım rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Funda M. TÜRKMEN'e, Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a, Prof. Dr. Gülizar ŞAHİN'e, Doç. Dr. Fatih GÜZELBULUT'a, Uzm. Dr. Hasan DERMENCİ'ye,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Uzm. Dr. Mahir O. BERKER'e, Uzm. Dr. Halil ŞAHİN'e, Uzm. Dr. Serhat ÖZER'e, Uzm. Dr. Ömer AYTEN'e,

Her zaman bir bütünlük içinde çalıştığım sevgili Dr. Ezgi YARCI'ya ve İç Hastalıkları Kliniği'mizde görevli tüm asistan arkadaşlarıma; sekreterlerimizden Sultan ÖZCAN'a, Hatice CANPOLAT'a, Zülbiye YÜCE'ye, personellerimizden Cengiz TUNÇ'a ve tüm hemşire ve personellerimize,

Sevgi ve özverileriyle her zaman yanımda olan eşim Dr. Emrah ÖZSOY'a, değerli annem Emine NAKIŞOĞLU'na, değerli babam Bilal NAKIŞOĞLU'na, kardeşlerim Semahat NAKIŞOĞLU AKILLI ve Tiraje Nur NAKIŞOĞLU'na ve manevi abim Onur AKILLI'ya tüm içtenliğim ve sevgilerimle teşekkür ederim.

Dr. Nilüfer ÖZSOY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...i

İÇİNDEKİLER…….ii

TABLOLAR LİSTESİ……iii

SİMGELER VE KISALTMALAR…….iv

ÖZET……...vi

ABSTRACT…….....viii

GİRİŞ VE AMAÇ…….....1

GENEL BİLGİLER……..2

GEREÇ VE YÖNTEMLER……...17

İSTATİSTİKSEL ANALİZ……20

BULGULAR……...21

TARTIŞMA……26

SONUÇLAR……...31

KAYNAKLAR…….....32

ÖZGEÇMİŞ……....41

EKLER……42

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: 2003 American Diabetes Association Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri'ne göre diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri…….2

Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması……3

Tablo 3: Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'na göre koroner arter hastalığı risk faktörleri……...6

Tablo 4: KAH olanlar ve olmayanlar arasında yaş, D vitamini, BMI, HbA1c, HDL ve LDL parametrelerinin korelasyonu ……..……..21

Tablo 5: Cinsiyete göre D vitamini düzeylerinin korelasyonu……..23

Tablo 6: D vitamini ile yaş, BMI, HbA1c, LDL ve HDL parametreleri arasındaki korelasyon ……..23

Tablo 7: BMI ile HbA1c, LDL ve HDL parametreleri arasındaki korelasyon……..…….24

Tablo 8: HbA1c ile LDL ve HDL parametreleri arasındaki korelasyon……...……...…….24

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)2D: 1,25-dihidroksivitamin D

25 (OH)D: 25-hidroksivitamin D

ACE: Angiotensin converting enzyme

ADA: American Diabetes Association

AKS: Akut koroner sendrom

AKŞ: Açlık kan şekeri

BMI: Body mass index

CAD: Coronary artery disease

CMIA: Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay

CRP: C-Reaktif protein

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EE: Enfektif endokardit

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c

HDL: High density lipoprotein

HIS: Health Informational System

HT: Hipertansiyon

IDF: International Diabetes Federation

INH: İzoniazid

KAH: Koroner arter hastalığı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Low density lipoprotein

LSD: Lysergic acid diethylamide

MDRD-6: Modification of Diet in Renal Disease-6 variable

MI: Miyokard infarktüsü

MS: Multiple skleroz

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAN: Poliarteritis nodoza

PKŞ: Parmak ucu kan şekeri

PTH: Parathormon

RA: Romatoid artrit

SLE: Sistemik lupus eritematozus

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG: Trigliserid

TİT: Tam idrar tetkiki

TKŞ: Tokluk kan şekeri

TNF: Tümör nekroz faktörü

TRPV: Transient receptor potential vanilloid

VDR: Vitamin D reseptörü

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Vitamin D eksikliği dünyada ve Türkiye'de yaygın görülen bir sağlık sorunudur. Son zamanlarda vitamin D eksikliğinin koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırdığı yönünde sonuçlanan çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda KAH olan ve olmayan tip 2 diabetes mellitus (DM) tanılı hastalarda vitamin D düzeylerini karşılaştırarak, KAH ve vitamin D arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Klinik ve Poliklinikleri'ne Haziran-Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran, tip 2 DM tanılı, 35-44 yaş aralığında 42 erkek hasta ve 35-54 yaş aralığında 42 kadın hasta olmak üzere; toplamda 84 hasta dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı; KAH olan tip 2 DM tanılı hastalar grup 1'i oluştururken; KAH olmayan tip 2 DM tanılı hastalar grup 2'yi oluşturdu. Her iki gruba da 21'i kadın, 21'i erkek olmak üzere 42'şer hasta alındı. D vitamini düzeyleri Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay (CMIA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. İki grup arasında vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı.

Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Tümünde tip 2 DM tanısı olan, yaşları 35 ile 54 arasında değişen, 42 kadın ve 42 erkek hasta olmak üzere toplamda 84 hastadan oluşan çalışmamızda, vitamin D değerleri ortalaması KAH olan grupta 14,57±6,34 (4,6-30) ng/ml iken;

koroner arter hastalığı olmayan grupta 16,42±5,3 (5,7-25,4) ng/ml bulundu. Vitamin D değerleri ortalaması, KAH olmayan grupta daha yüksek bulunmasına rağmen, iki grup arasında vitamin D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.149; p>0.05).

Sonuç: KAH olan ve olmayan tip 2 DM tanılı hastalarda vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, vitamin D

COMPARISON OF VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH AND WITHOUT CORONARY ARTERY DISEASE

ABSTRACT

Aim: Vitamin D deficiency is a common health problem in the world and in Turkey. Recently, studies have concluded that vitamin D deficiency increases the risk of coronary artery disease.

The aim of this study was to compare vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus with or without coronary artery disease (CAD) and to evaluate the relationship between vitamin D and CAD.

Materials and Methods: A total of 42 male patients aged between 18-44 and 42 female patients aged 18-54 years were enrolled in the study between June-August 2017 and admitted to the Internal Medicine Clinic and Polyclinics of Haydarpaşa Numune Health Application and Research Center. 84 patients were included. Patients were divided into 2 groups; patients with type 2 DM with CAD were group 1; patients with type 2 DM without CAD were group 2. Both groups were included 42 patients (21 female and 21 male). Vitamin D was measured by the Chemiluminescence Microparticle Immunoassay (CMIA) method. Vitamin D levels were compared between two groups.

The data was collected and analyzed retrospectively. When evaluating the findings obtained in this study, IBM SPSS Statistics 22 for statistical analysis (SPSS IBM, Turkey) programs were used. Significance was evaluated at $p < 0.05$.

Results: In our study consisting of 84 patients (42 female and 42 male patients) with a diagnosis of type 2 DM, aged between 18 and 54 years, there was no statistically significant difference between the two groups with and without CAD in

terms of vitamin D values (p:0.149; p>0.05). Vitamin D values were 14,57 ± 6,34 (4,6-30) ng/ml in the group with CAD; 16,42 ± 5,3 (5,7-25,4) ng/ml were found in the group without coronary artery disease.

Conclusion: No significant difference was found between vitamin D levels in patients with type 2 DM with or without CAD.

Keywords: diabetes mellitus, coronary artery disease, vitamin D

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus insülin salgılanması, etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan kronik hiperglisemi durumu ile seyreden; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması anormallikleri ile karakterize olan metabolik bir bozukluktur (1). Özellikle tip 2 DM, dünyada ve ülkemizde yaygın görülmekte olup görülme sıklığı yıllar içinde artış göstermektedir. 1985 yılında dünya genelinde tespit edilen 30 milyon DM tanılı hasta varken, 2005 yılında bu sayı 230 milyonu geçmiştir. Diyabet görülme sıklığında yaklaşık 20 yılda, hemen hemen 7 kat artış olmuştur. Tahminlere göre 2040 yılında her 10 yetişkinden 1'inde diyabet görülecektir (2).

Koroner arter hastalığı genel olarak ateroskleroza bağlı olarak koroner arterlerin daralması veya tıkanması sonucu oluşan iskemik kalp hastalığıdır. KAH tüm dünyada ve ülkemizde çok yaygın görülen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. DSÖ verilerine göre 2016 yılında KAH, tüm dünyadaki ölüm sebepleri arasında yaklaşık 10 milyon ölüm sebebi ile birinci sıradadır (3).

Diabetes mellitus, KAH'nın bağımsız risk faktörlerinden biri olup bu iki hastalığın birlikte görülme sıklığı oldukça fazladır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat arttığı görülmüştür (4).

1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D] mineral iyon homeostaz regülasyonunda yer alan majör steroid hormondur. Vitamin D'nin vücutta belirgin olarak kas-iskelet sistemi üzerinde olmak üzere birçok organda etkisi mevcuttur. Kas-iskelet sistemi üzerinde olan etkileri bu zamana kadar yapılan çalışmalar ve klinik tecrübeler doğrultusunda daha iyi anlaşılmıştır. Fakat kardiyovasküler sistem, nöro-psikiyatrik sistem, immün sistem, kanser ve diyabet gelişimi üzerinde olan etkileri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Bu çalışmada amacımız KAH olan ve olmayan tip 2 DM tanılı hastalar arasında vitamin D düzeyleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığını saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİABETES MELLİTUS

2.1.1.Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik bir metabolizma bozukluğudur (5).

2.1.2.Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflaması amacı ile American Diabetes Association tarafından 1997 yılında diabetes mellitus tanı ve sınıflama kriterleri yayınlanmış ve ardından 2003 yılında bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için küçük bir revizyon yapılmıştır (5).

Tablo 1: 2003 American Diabetes Association Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri'ne göre diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C[**]	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

[*]Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile ´mg/dl´ olarak ölçülür. ´Aşikar DM´ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ´İzole BAG´, ´İzole BGT´ ve ´BAG + BGT´ için her iki kriterin bulunması şarttır. [**]Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi biri ile konulabilir (5).

2.1.3.Diabetes Mellitus Tipleri

2003 ADA Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri'ne göre iki temel diyabet tipi olmak üzere etiyolojik sebeplere göre sınıflandırılmış farklı diyabet tipleri bulunmaktadır (5).

Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır)

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Fibrokalkulöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler
- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar
- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Anti insülin-reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. İnfeksiyonlar
- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4α: Hepatosit nükleer faktör-4α, HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immun eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

Tip 1 diabetes mellitusta mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmun, %10 kadarında ise non-otoimmun beta hücre yıkımı vardır. Genelde 30 yaşından önce başlar. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Bu hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Diyabetik ketoasidoza yatkındırlar .

Tip 2 diabetes mellitus patofizyolojisinde insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma olmak üzere iki temel problem vardır. Hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji kaynağı olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir ve bunun sonucunda kas ve yağ hücrelerinde glukoz tutulumu azalmıştır. Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Genellikle insülin direnci tip 2 DM öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir. Çoğunlukla 30 yaş sonrasında ortaya çıkar. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur (BMI>25 kg/m²). Başlangıçta diyabetik ketoasidoza yatkın değildirler. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya beta hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde diyabetik ketoasidoz görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.

2.1.4.Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü 2000 yılı verilerine göre dünya üzerinde 175 milyon diyabet tanılı insan varken 2025 yılı itibariyle bu sayının 300 milyona ulaşması beklenmektedir (6). IDF Diyabet Atlası tahminlerine göre 2015 yılında dünya genelinde her 11 yetişkinden 1'i diyabetlidir. Her 7 doğumdan biri gebelik

diyabetinden etkilenmektedir. Diyabet hastalarının dörtte üçü düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde yaşamaktadır. Her 6 saniyede 1 kişi diyabet nedeniyle hayatını kaybetmektedir. 2040 yılında her 10 yetişkinden 1'inin diyabet hastası olacağı öngörülmektedir (2).

Türkiye'de ise diyabet sıklığı ile ilgili olarak yapılan TURDEP-1 ve TURDEP-2 çalışmaları mevcuttur. TURDEP-2 çalışmasına Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında bölgenin nüfus yapısına uygun olarak rastgele seçilip davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişi katılmış ve çalışma %92 katılım oranı ile 1997-1998 yılları arasında yapılan TURDEP-1 çalışmasının tekrarı niteliğinde planlanmıştır. TURDEP-1 çalışmasında diyabet sıklığı ülkemizde %7,2 olarak bulunmuştur (7). TURDEP-2 çalışmasında ise Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Diyabet sıklığı açısından kadın ve erkekler arasında çok anlamlı fark görülmemiştir. Bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu'da %14,5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18,2 ile en fazla bulunmuştur. TURDEP-2 çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetli olarak tespit edilmiştir. Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı sonucuna varılmıştır. Diyabet oranları Bursa ve Malatya'da %20'nin üzerinde iken Diyarbakır, İstanbul, Antalya, Adana, Gaziantep, İzmir, Denizli, Eskişehir, Ankara ve Konya'da ise %15'in üzerinde tespit edilmiştir. Diyabet farkındalığı Bursa'da en yüksek, Diyarbakır'da ise en düşük bulunmuştur. Sonuç olarak TURDEP-1 ve TURDEP-2 çalışmalarının sonuçları karşılaştırıldığında görülmektedir ki; TURDEP-2 çalışmasında Türkiye'de diyabet sıklığı 12 yılda %90 artmıştır (8).

2.2.KORONER ARTER HASTALIĞI

2.2.1.Koroner Arter Hastalığı Tanımı

Koroner arter hastalığı, koroner arterlerin genellikle ateroskleroz nedeniyle daralması veya tıkanması sonucu oluşan bir sendromdur (9). Klinik olarak anjina

pektoris, akut miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi tablolarla karşımıza çıkabilir. Aterosklerozda ilk lezyon yağlı çizgilenmelerdir. Makrofajlar, T lenfositler ve düz kas hücrelerini içeren yağlı çizgilenmeler komplike lezyonlar değildir. Aterosklerozda temel lezyon plaklardır. Plaklar intimal düz kas hücrelerinin proliferasyonu, lipid depolanması ve fibröz cepten oluşur. Koroner arterlerdeki bu plakların oluşturduğu darlık veya tıkanıklık nedeniyle egzersiz, emosyonel stres ya da diğer stres faktörlerine bağlı oluşan reversible miyokard iskemi atakları ile karakterize duruma kararlı anjia pektoris denilir. Koroner arterlerdeki plakların yırtılması ile koroner lümende ani tromboz gelişimi sonucu koroner kan akımının azalması ve vücudun litik mekanizmaları ile bu trombozun eriyerek koroner kan akımının normale gelmesi durumuna kararsız anjina pektoris denilir. Önceden var olan koroner ateroskleroz nedeniyle daralmış koroner arterlerde aterom plağının yırtılması ve koroner trombüs ile koroner kan akımının tıkanması sonucu oluşan nekroza ise miyokard infarktüsü denilir.

2.2.2.Koroner Arter Hastalığı Etiyolojisi

Koroner arter hastalığı etiyolojisinde ateroskleroz, vazospazma yol açan ilaçlar (kokain, LSD, amfetamin), koroner arterit (PAN, sfiliz), emboli (EE, miksoma, SLE endokarditi), koroner arter anomalileri, kollajen doku hastalıkları (Wegener granülomatozu, SLE, RA), radyasyon, transplantasyon bulunmaktadır.

2.2.3.Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Tablo 3: Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'na göre koroner arter hastalığı risk faktörleri

Yaş	Erkeklerde ≥ 45 yıl, kadınlarda ≥ 55 yıl veya erken menopoz
Aile Öyküsü	Birinci derece akrabalarda erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması
Hipertansiyon	Kan basıncı ≥ 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
Hiperkolesterolemi	Total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl
Düşük HDL-kolesterol değeri	< 40 mg/dl
Diabetes Mellitus	
Sigara içiyor olmak	

Koroner arter hastalığının diğer tanımlanmış risk faktörleri ise fiziksel aktivite azlığı, aterojenik diyet, hiperhomosisteinemi, CRP yüksekliği, faktör 7 artışı, fibrinojen artışı, lipoprotein a yüksekliği, Chlamydia pneumoniae enfeksiyonu, ACE gen polimorfizmidir. Fakat bu faktörler henüz risk kategorisini belirlemekte kullanılmamaktadır (10).

2.2.4.Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Koroner arter hastalığı sıklığı açısından dünya bölgeleri arasında belirgin farklılıklar vardır. DSÖ, ülkeler arasındaki KAH ve risk faktörlerinin sıklığındaki farklılıkların nedenlerini incelemek için 30'un üzerinde ülkeyi içeren MONICA Çalışması'nı başlatmıştır. KAH açısından genelde gelir düzeyi yüksek, endüstrileşmiş Kuzey Amerika, Kuzey ve Orta Avrupa ülkeleri, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi ülkeler ilk sıraları paylaşırken; Yunanistan, Yugoslavya, İtalya gibi Akdeniz ülkelerinde KAH sıklığı ilk grubun 1/3'i kadardır. Japonya gibi Asya ülkelerinde ise KAH sıklığı çok düşüktür (11). MONICA Çalışması'nın sonuçlarına göre KAH insidansı açısından bazı ülkeler arasında yaklaşık 10 kat fark gözlenmiştir. Örneğin; 35-64 yaş erkeklerde yaşa göre düzeltilmiş koroner olay insidansı Çin'de yüz binde 81 iken Finlandiya'da yüz binde 835, İspanya'da yüz binde 210, Birleşik Krallık'ta ise yüz binde 777'dir (12). KAH, endüstrileşmiş ülkelerdeki en sık ölüm nedenidir. DSÖ'nün verilerine göre, 2002 yılında yaklaşık olarak 17 milyon kişi kalp damar hastalıklarından ölmüştür ve bu ölümlerin 7,2 milyonu KAH'ndan olmuştur (3). KAH'na bağlı ölümlerdeki artışın devam ederek 2020 yılına kadar %36,3'e çıkacağı öngörülmektedir (13).

Türkiye'de 20 yaş üzeri popülasyonda 1990 yılında yapılan bir çalışmada, KAH sıklığı erkeklerde %4,1, kadınlarda %3,5 olarak bildirilmiştir (14). Aynı araştırma grubunun 5 yıllık izlemi sonucunda KAH'na bağlı yıllık ölüm hızı erkeklerde binde 4,3 iken kadınlarda binde 4 olarak saptanmıştır. Ölüm nedenlerini

belirlemek için daha sistematik bir yaklaşımın izlendiği, 20 yaş üzeri popülasyonda yapılan ileriye yönelik bir çalışmada ise 1990-1995 yılları arası beş yıllık izlem sonuçlarına göre KAH'na bağlı ölümlerin, tüm ölümlerin %38,5'ini (erkeklerde %35,7'sini, kadınlarda ise %42,5'ini) oluşturduğu bildirilmiştir (15). Devlet İstatistik Enstitüsü'nün ölüm verilerine dayanarak, toplam ölümlerin içinde kalp hastalıklarının payının gittikçe artma eğiliminde olduğu söylenmektedir. Kalp hastalıkları 1989 yılında %40, 1993 yılında %45, 2000 yılında ise %40 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır (16).

2.2.5.Tip 2 Diabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalığı Birlikteliği

Diyabetli hastalarda KAH en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 DM tanılı hastalarda kardiyovasküler olay riski, diyabeti olmayan bireylere göre 2-4 kat daha yüksektir. Tip 2 diyabetlilerin %75'inde ölümler koroner arter hastalığından kaynaklanmaktadır. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler olaylardaki artışın nedeni olan fizyopatolojik bağlantılar son derece karmaşık bir yapıya sahiptir ve tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülin direnci, endotel disfonksiyonu, inflamasyon varlığı, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin artışı ve genetik faktörler ateroskleroz gelişiminde sorumlu tutulan mekanizmalardır. Karakteristik olarak diyabetik hastalarda TG değerleri yükselmekte, HDL-kolesterol değerleri düşmekte ve aterojenik küçük LDL-kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL-kolesterol partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyel duvarlara penetre olabilmektedir ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahiptir. Bununla birlikte okside LDL-kolesterol immün sistem tarafından yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lökosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir. Diyabetik hastalarda önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL-kolesterol partiküllerinin glikolizasyonudur. Glikolizasyonla birlikte LDL-kolesterol partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterojenik hale gelmektedir.

Dislipidemi aterosklerozu hızlandırmakla beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır (4). Ayrıca hiperglisemi arter duvarında doğrudan nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır (4,17). Ortaya çıkan pıhtılaşma kolaylığı, makrovasküler patolojik olayların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır.

2.3.VİTAMİN D

2.3.1.Vitamin D Metabolizması

1,25-dihidroksivitamin D mineral iyon homeostaz regülasyonunda yer alan majör steroid hormondur. Deride ultraviyole ışığa yanıt olarak fotokimyasal bir ayrışma sonucunda 7-dehidrokolesterolden vitamin D oluşur. Ayrıca diyetle de alınır. Derideki vitamin D üretimi, ultraviyole ışığın deriye penetrasyonunu önemli ölçüde bozan melanin ve yüksek koruma faktörlü güneş yağları ile azalır. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da güneş yağı kullanımındaki artış ve güneş ışığına olan maruziyetin azalması, diyetteki vitamin D miktarının artırılması gerekliliği inancını doğurmuştur. Bitkisel kaynaklardan elde edilen D vitamini D2 (ergokalsiferol) formunda iken, hayvansal kaynaklılar D3 (kolekalsiferol) formundadır. Bu iki formun insanlarda eşit derecede biyolojik aktivitesi vardır. İster ince bağırsaktan absorbe edilsin, ister deride sentez edilsin; vitamin D dolaşıma katılır ve karaciğerde sentezlenen bir α-globulin olan vitamin D bağlayıcı globuline bağlanır. Vitamin D daha sonra karaciğerde mikrozomal sitokrom P450 benzeri enzimler ile 25-hidroksilasyon işlemine uğrar. Ortaya çıkan metabolit olan 25(OH)D, D vitamininin majör dolaşan ve depo edilen formudur. Kandaki 25-hidroksivitamin D'nin yaklaşık %88'i vitamin D bağlayıcı proteine bağlı, %0,03'ü serbest halde ve geri kalan kısmı ise albümine bağlı olarak dolaşır. 25-hidroksivitamin D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Matür hormon oluşumu için gereken son hidroksilasyon işlemi böbrekte yapılır. 25(OH)D-1alfa-hidroksilaz, proksimal tübül hücrelerinde bulunan sitokrom P450

benzeri oksidaz ile sıkı bir şekilde regüle edilir. PTH bu mikrozomal enzimi stimüle ederken, kalsiyum ve enzimin etkisi ile oluşan ürün 1,25(OH)2D bunu baskılar. 1alfa-hidroksilaz enzim aktivitesi Sarkoidoz, Tüberküloz, Berilyozis ve lenfomalarda artar. Bahsedilen bu son durumlarda enzim aktivitesi interferon α ve TNF ile indüklenir, ancak kalsiyum ya da 1,25(OH)2D ile regüle edilmez; bu nedenle yüksek 1,25(OH)2D seviyesi nedeniyle hiperkalsemi oluşabilir. Vitamin D metabolitlerinin inaktivasyonu için majör yolak; birçok dokuda bulunan bir enzim olan vitamin-D-24 hidroksilaz ile ilave bir hidroksilasyon aşamasıdır. Böylece vitamin-D-24 hidroksilaz enziminin majör indükleyicisi olan 1,25(OH)2D, kendi inaktivasyonunu sağlar ve bu sayede biyolojik etkilerini sınırlandırır. 1,25(OH)2D'nin polar metabolitleri safraya sekrete edilir ve enterohepatik dolaşımla reabsorbe edilir. Terminal ileum hastalıklarında bu dolaşımın bozulması vitamin D metabolitlerinin hızla kaybolmasına neden olur (18).

2.3.2.Vitamin D Etki Mekanizması

1,25(OH)2D biyolojik etkisini, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan vitamin D reseptörüne bağlanarak gösterir. VDR'nin 1,25(OH)2D'ye afinitesi diğer vitamin D metabolitlerine göre üç kat daha fazladır. VDR birçok hücre ve dokuda bulunur. Bu hormon ince bağırsakta bulunan bir kalsiyum bağlayıcı protein olan ve kalsiyumun enterositlerden aktif transportunda önemli rol oynadığına inanılan calbindin 9K'nın majör indükleyicisidir. İntestinal epitelde eksprese edilen iki majör kalsiyum taşıyıcısı TRPV5 ve TRPV6 (transient receptor potential vanilloid) de vitamin D'ye duyarlıdır. 1,25(OH)2D ince bağırsaktaki bu ve diğer genlerin ekspresyonunu indükleyerek intestinal kalsiyum absorbsiyonunun etkinliğini artırır. VDR, osteoblastlardaki bazı genlerin ekspresyonunu düzenler. Hedef genler; 1,25(OH)2D ve tip 1 kollajen tarafından regüle edilen kemik matriks proteinleri, osteokalsin ve osteopontindir. 1,25(OH)2D ve PTH, osteoklast farklılaşmasını ve osteoklast aktivitesini artıran RANK ligandının ekspresyonunu indükler. Bu 1,25(OH)2D tarafından indüklenen kemik rezorbsiyon mekanizmasıdır. VDR paratiroid bezde, paratiroid hücreler üzerinde antiproliferatif etki gösterir ve PTH geninin transkripsiyonunu baskılar. 1,25(OH)2D'nin paratiroid bez üzerindeki

bu etkileri renal yetersizlik ile ilişkili hiperparatiroidizmin önlenmesi ve tedavisine yönelik güncel tedavilerin mantığını oluşturur.

2.3.3.Vitamin D Eksikliği Epidemiyolojisi

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Vitamin D durumu farklı ülkelerde, hatta aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklılık gösterir. Amerika ve Avrupa'da çeşitli bölgelerde, toplumda yaşayan yaşlı erkek ve kadınların %40 ile %100'ünde vitamin D eksikliği olduğu bildirilmiştir (19).

Ülkemizde de vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu görülmektedir. 2012 yılında Ocak-Aralık ayları arasında 4.168 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada (vitamin D yetersizliği için 'cut-off ' değer < 20 ng/ml olarak alındığında) hastaların %47'sinde vitamin D yetersizliği saptanmıştır (20). Diyarbakır şehrinde yaşayan insanlarda kış aylarında vitamin D eksikliği sıklığını incelemek amacı ile yapılan bir başka çalışmada (vitamin D yetersizliği için 'cut-off ' değer < 20 ng/ml olarak alındığında) hastaların %94'ünde vitamin D eksikliği saptanmıştır (21).

2.3.4.Vitamin D Eksikliği ve Sonuçları

Bozulmuş vitamin D etkisi etiyolojisinde birçok farklı sebep bulunmaktadır, bunlar:

- ✓ Vitamin D'nin derideki üretiminin bozulması
- ✓ Diyetle alım azlığı
- ✓ Malabsorbsiyon durumları (özellikle terminal ileumu tutan hastalıklar sonucunda diyetteki yağların emilememesi sonucu)
- ✓ Bozulmuş enterohepatik dolaşım
- ✓ Kronik karaciğer hastalığı ve bozulmuş 25-hidroksilasyon işlemi
- ✓ Hipoparatiroidizim
- ✓ Renal yetersizlik sonucunda bozulmuş 1α-hidroksilasyon işlemi
- ✓ Hedef organ direncine yol açan VDR mutasyonu

- ✓ Vitamin D'nin inaktif metobolitlerine dönüşümünü artıran INH, Rifampisin, Fenitoin, Fenobabital, Valproik asit, Ketokonazol, anti-retroviral ilaçlar, glukokortikoid ilaç kullanımı gibi sebepler bulunmaktadır (18).

Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. 25(OH)D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, çoğu araştırmacıya göre serum 25(OH)D düzeyi şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- ✓ >30 ng/ml: yeterli vitamin D düzeyi
- ✓ 20-30 ng/ml: vitamin D yetersizliği
- ✓ <20 ng/ml: vitamin D eksikliği
- ✓ <10 ng/ml: ciddi vitamin D eksikliği (22).

Serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönündeki veriler güçlüdür (23). Buna rağmen, kemik sağlığı için en uygun 25(OH)D düzeyi konusunda görüş birliği yoktur. Amerika Tıp Enstitüsü 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli bulurken, Amerika Endokrin Derneği, Ulusal Osteoporoz Vakfı ve Amerika Geriatri Derneği kırık riskini en aza indirmek için 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiğini savunmaktadır (24). Kırık riskinin azalması ve metabolik hastalıklar ile ilişkili yararları nedeniyle, TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu da 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli vitamin D düzeyi olarak kabul etmiştir (22).

Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Hafif-orta derecede vitamin D eksikliği asemptomatik iken, uzun süreli vitamin D eksikliği sekonder hiperparatiroidiye eşlik eden hipokalsemi, iskelet mineralizasyonunda bozulma ve proksimal miyopati ile sonuçlanır (18). Vitamin D eksikliğinde en belirgin bulgular kas ve iskelet sisteminde oluşur. Sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı hızlanmış olup osteoporoz gelişir. Ağır vitamin D eksikliğinde yaygın kemik ve kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, kemik hassasiyeti ve kırıkları, osteomalazi, raşitizm gelişebilir.

D vitamini reseptörü ve 1-alfa hidroksilaz enzimi insan beyninde de bulunmaktadır. D vitaminin nöronal proliferasyon, diferansiyasyon, migrasyon ve apoptozis üzerine etkisi olduğu ve beyin gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Alzheimer hastalığında sıklıkla düşük 25(OH)D düzeyi bulunduğu bildirilmiştir (25).

Vitamin D eksikliği ile kanser arasında ilişki olduğunu düşündüren bazı veriler mevcut olsa da bu konu henüz netlik kazanmamıştır. Serum 25(OH)D düzeyinde her 4 ng/ml (10 nmol/L) artışın, kolorektal kanser riskini %6 azalttığı bildirilmiştir (26). Prospektif çalışmaların bir meta analizi, postmenopozal kadınlarda serum 25(OH)D düzeyi ve meme kanseri riski arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak bu ilişki premenopozal kadınlarda gösterilememiştir (27). Bazı gözlemsel çalışmalar ise, pankreas kanseri riskinin daha yüksek 25(OH)D düzeyi olanlarda artmış olduğunu bildirmiştir (28).

Vitamin D bağışıklık sistem hücreleri üzerinde de önemli etkiye sahiptir. Dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler vitamin D reseptörü taşımaktadırlar. Her ne kadar, normal veya normale yakın serum 25(OH)D düzeylerine sahip sağlıklı yetişkinlerde, D vitamini desteğinin üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığını azalttığı gösterilemediyse de, D vitamini eksikliği ile otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar arasındaki ilişki açık değildir. 1,25(OH)2D, dendritik hücre matürasyonunu inhibe etmekte ve immün modülatör olarak etki göstermektedir. Bu nedenle teorik olarak D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalık riskini arttırması beklenmektedir. Bu durumun varlığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (29). İnsanlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda ise D vitamini eksikliği ile tip 1 DM ve MS arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (30). D vitamini, edinsel bağışıklık sisteminin aktivasyonunu baskıladığı halde, doğal bağışıklık sistemini, özellikle monosit ve makrofajları aktive eder. Bakteri enfeksiyonuna yanıt olarak monosit ve makrofajlarda VDR ve 1-alfa-hidroksilaz aktivitesi artar. Böylece mikobakteri gibi hücre içi mikroorganizmalara karşı ciddi bir direnç oluşur (31).

Tip 1 DM ile D vitamini arasında ilişki kurulması büyük ölçüde D vitaminin immün sistem üzerinde olan etkisine bağlıdır. İnsanlarda yapılan bazı gözlemsel

çalışmalar, D vitamini eksikliği ve tip 1 DM arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmalar, erken bebeklik dönemindeki D vitamini desteğinin daha sonra tip 1 DM gelişme riskini %30 oranında azalttığını göstermektedir (32). D vitamini reseptörlerinin beta hücreleri üzerinde var olduğunun gösterilmesiyle, D vitaminin insülin sekresyon ve duyarlılığını arttırabileceği düşünülmüştür. D vitamini düzeyi obez ve tip 2 diyabetli bireylerde daha düşük bulunmuştur (33).

2.3.5.Vitamin D eksikliği ve Tip 2 Diabetes Mellitus Birlikteliği

İnsülin duyarlılığında azalma, beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve sistemik inflamasyon, glukoz intoleransı ve tip 2 DM gelişmesine neden olmaktadır. Vitamin D'nin bu mekanizmaları etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur (34,35). Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda düşük vitamin D düzeyi ile tip 2 DM gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır. Pittas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 DM tanısını yeni almış 608 kadın hastanın vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (36). Anderson ve arkadaşlarının 41.504 hastanın kayıtlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada ise düşük vitamin D düzeylerinin kardiyometabolik olaylarla ilişkili olduğu ve tip 2 DM gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (37). Avustralya'da yapılan başka bir çalışmada ise başlangıçta diyabetik olmayan 5200 vaka 5 yıl boyunca izlenmiş ve diyabet gelişen 199 hastanın vitamin D düzeyinin gelişmeyenlere göre düşük olduğu saptanmıştır (38).

2.3.6.Vitamin D'nin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Gözlemsel çalışmalar, düşük D vitamini düzeyi ile hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki olduğunu göstermiştir (39). NHANES III çalışmasında, 65 yaş üzeri bireylerde, 25(OH)D düzeyi 40 ng/ml'nin üzerinde olanlarda, 10 ng/ml'nin altında olanlara göre ölüm riski %45 daha düşük bulunmuştur (40). Hayvan çalışmalarında 1,25(OH)2D'nin renin-anjiotensin sistemini regüle ettiği gösterilmiştir. D vitamini reseptörü olmayan veya 1-alfa-hidroksilaz gen eksikliği olan farelerde, yüksek renin düzeyi olduğu, hipertansiyon

ve kardiyak hipertrofi geliştiği görülmüştür (41). D vitamini, renin-anjiyotensin sistemini düzenler, vasküler düz kasların proliferasyonunu baskılar, kan basıncını düşürür ve sol ventrikül hipertrofisi riskini azaltır (42). 25(OH)D eksikliğinin bozulmuş lipid parametreleri ile de ilişkili olduğu ve eksikliğinde hastalarda yüksek TG, LDL-kolesterol, total kolesterol düzeyleri ve düşük HDL-kolesterol düzeyleri bulunmuştur (43). Aterosklerotik plaklarda oluşan aşırı inflamatuvar yanıt ve neovaskülarizasyon olayları, aterosklerotik plağın destabilizasyonuna ve trombüs oluşmasına sebep olur. Yeterli vitamin D düzeyleri antiinflamatuvar etki yaparak ve fibröz zarfın tahribat sonucu yırtılmasından sorumlu olan metalloproteinaz enzimlerinin aktivitesini azaltarak, plaklarda destabilizasyon oluşmasını engeller. D vitamini vasküler endotelyal büyüme faktörünü inhibe eder ve epitelyal hücre apoptozunu uyarır, bunun sonucu olarak mevcut aterosklerotik plaklarda neovaskülarizasyonu inhibe eder, bu da plağın stabilizasyonuna yol açar ve miyokard infarktüsünü önleyebilir. D vitamini, prokoagülan doku faktörünün down regülasyonu gibi mekanizmalarla antikoagülan özellik gösterir ve böylece trombosit aktivasyonunu önleyerek trombozu azaltır (44).

2.3.7.Vitamin D eksikliği ve Koroner Arter Hastalığı Birlikteliği

Vitamin D'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini daha iyi açıklamak için 2012 yılında Lee JI ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda düşük 25(OH)D düzeyleri, artmış arteriyel sertlik derecesi ile ilişkili bulunmuş ve düşük 25(OH)D vitamini düzeylerinin KAH gelişimini etkilediği belirtilmiştir. Tip 2 DM tanılı hastalarda vitamin D replasman tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltıp azaltmayacağı konusunda daha fazla klinik müdahale çalışması yapılması gerektiği belirtilmiştir (45).

2015'te Heidari B. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda düşük serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin gelecekteki KAH olaylarının bağımsız bir öngörücüsü olabileceği ve Framingham Risk Skorlama Sistemi'ne vitamin D durumunun eklenmesinin KAH hastalığı risk tahminlerini daha da geliştireceği belirtilmiştir (43).

2011’de Hariss SS.’nin Afrikalı Amerikalılar üzerinde yaptığı çalışmada vitamin D eksikliğinin giderilmesinin KAH riskini azaltıp azaltmayacağı konusunda anlamlı bir sonuca varılamamış fakat vitamin D takviyesi yapılmasının fayda sağlama ihtimali mevcutken, zarar vermesinin muhtemel olmadığından bahsedilmiştir (46).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.POPÜLASYON

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Klinik ve Poliklinikleri'ne Haziran-Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran, tip 2 DM tanılı, 35-44 yaş aralığında 42 erkek hasta ve 35-54 yaş aralığında 42 kadın hasta olmak üzere toplamda 84 hasta dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı; KAH olan tip 2 DM tanılı hastalar grup 1'i; KAH olmayan tip 2 DM tanılı hastalar grup 2'yi oluşturdu. Her iki gruba da 21'i kadın, 21'i erkek olmak üzere 42'şer hasta alındı.

Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, gebelik ve laktasyon durumları, sigara alışkanlıkları, kullanmakta oldukları ilaçlar, vitamin D, HbA1c, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, total kolesterol, kreatinin, albümin değerleri ve anjiyografi raporları HIS (Health Informational System)' ten ve hasta dosyalarından kaydedildi. Eksik olan bilgiler için gerekli olan hastalar ile telefon görüşmesi yapıldı.

3.1.1.Dahil Etme Kriterleri:

- ✓ Hastanemizde kullanılan bilgi sistemi olan HİS üzerinde, hastanemize Haziran-Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran tip 2 DM tanısı ile kayıtlı olan hastalar tarandı ve olası yanlış tanı girilmiş olma ihtimaline karşı, mevcut başvuru anlarındaki HbA1c değerlerine bakıldı, 2003 ADA Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri'nde geçen tanı kriterlerinden biri olan HbA1c $\geq$ %6,5 olacak şekilde tip 2 DM tanılı hastalar kaydedildi (5).
- ✓ Hikayelerinde koroner arter hastalığı olup, anjiyografi raporlarında koroner arter hastalığı tanısı olan hastalar KAH olan tip 2 DM tanılı hastalardan oluşan gruba (grup 1) dahil edildi.
- ✓ Hikayelerinde bilinen KAH öyküsü olmayan veya çeşitli sebeplerle yapılan koroner anjiyografi raporlarında stenotik damar saptanmayan hastalar KAH olmayan tip 2 DM tanılı hastalardan oluşan gruba (grup 2) dahil edildi.

- ✓ Vitamin D'nin koroner arter hastalığı üzerine olan etkisini daha iyi anlayabilmek amacı ile koroner arter hastalığının tanımlanmış risk faktörlerini taşıyan hastaların olabildiğince dışlanması maksadıyla Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'nda yer alan Koroner Arter Hastalığı risk faktörleri göz önünde bulundurularak;
    - ➢ 18-44 yaş aralığındaki erkek hastalar ve 18-54 yaş aralığındaki kadın hastalar
    - ➢ Sigara içmeyen hastalar
    - ➢ BMI < 30 kg/m² olan hastalar
    - ➢ Total kolesterol < 200 mg/dl, LDL-kolesterol <130 mg/dl
    - ➢ HDL-kolesterol ≥40 mg/dl olan hastalar çalışmaya dahil edildi (10).

- ✓ Vitamin D düzeylerini etkileyen parametreler göz önünde bulundurularak;
    - ➢ Gebelik ve laktasyon durumu olmayan hastalar
    - ➢ Kronik böbrek yetmezliği olmayan hastalar (MDRD-6 formülü ile hesaplanan GFR değeri ≥ 60 ml/dk/1,73 m²)
    - ➢ Öyküsünde nefrotik sendrom tanısı olmayan ve strick yöntemi ile bakılan tam idrar tetkiklerinde proteinüri olmayan hastalar
    - ➢ Öyküsünde bilinen kronik karaciğer hastalığı, granülomatöz hastalık, lenfoma ve malignite tanısı olmayan hastalar
    - ➢ Son 6 ay içerisinde multi-vitamin türevi ilaçlar, kalsiyum ve vitamin D içeren preparatları kullanma öyküsü olmayan hastalar
    - ➢ Son 6 ay içerisinde vitamin D düzeyini etkileyecek ilaç (Fenitoin, Fenobarbital, Valproik asit, Rifampisin, İzoniazid, Ketokonazol, anti-retroviral ve glukokortikoid ilaçlar) kullanımı olmayan hastalar
    - ➢ Türkiye'de yaşayan hastalar dahil edilmiştir.

3.1.2.Dışlama Kriterleri:

✓ Vitamin D'nin koroner arter hastalığı üzerine olan etkisini daha iyi anlayabilmek amacı ile koroner arter hastalığı risk faktörlerini taşıyan hastaların olabildiğince dışlanması maksadıyla Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'nda yer alan Koroner Arter Hastalığı risk faktörleri göz önünde bulundurularak;

- 44 yaşından büyük erkek hastalar ve 54 yaşından büyük kadın hastalar
- Sigara içen hastalar
- BMI ≥ 30 kg/m² olan hastalar
- Total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥130 mg/dl
- HDL-kolesterol < 40 mg/dl olan hastalar
- HbA1c değeri > %7 (kontrolsüz DM) olan hastalar dışlanmıştır.

✓ Vitamin D düzeylerini etkileyen parametrelere sahip olan hastaların dışlanması amacıyla;

- 18 yaşından küçük hastalar
- Gebelik ve laktasyon durumu olan hastalar
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (MDRD-6 formülü ile hesaplanan GFR değeri, KDIGO Kriterleri kronik böbrek yetmezliği tanımına göre, en az 3 aylık süre içinde < 60 ml/dk/1,73 m² olan hastalar)
- Bilinen nefrotik sendrom tanısı olan hastalar
- Bilinen malignitesi olan
- Bilinen kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- Bilinen granülomatöz hastalık, lenfoma tanısı olan hastalar
- Son 6 ay içerisinde multi-vitamin türevi ilaçlar, kalsiyum ve vitamin D içeren preparatlar kullanım öyküsü olan hastalar
- Son 6 ay içerisinde vitamin D düzeyini etkileyecek ilaç (Fenitoin, Fenobarbital, Valproik asit, Rifampisin, İzoniazid, Ketokanazol, anti-retroviral ve glukokortikoid ilaçlar) kullanımı olan hastalar dışlanmıştır.

3.2.YÖNTEMLER

- ✓ Vitamin D değeri için Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay yöntemi kullanılarak serum 25(OH)D düzeyi ölçüldü. Laboratuvarımızda normal 25(OH)D vitamini değerleri yaz aylarında 7-53,2 ng/ml, kış aylarında 6,2-45,5 ng/ml‘ dir.
- ✓ HbA1c ölçümü için High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi kullanıldı.
- ✓ LDL-kolesterol değerleri Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı.
- ✓ HDL-kolesterol değerleri homojenöz enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak hesaplandı.
- ✓ Total kolesterol enzimatik yöntem kullanılarak hesaplandı.
- ✓ Kreatinin kolorimetrik (Jaffe) yöntem kullanılarak hesaplandı.
- ✓ Albümin Bromkrezol moru yöntemi kullanılarak hesaplandı.
- ✓ TİT’te protein ölçümü için pH indikatör hatası yöntemi kullanıldı.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız için power (güç) analizi yapıldı ve çalışmaya alınması gereken minimum kişi sayısı 80 olarak hesaplandı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilks testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Klinik ve Poliklinikleri'ne Haziran-Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran, tip 2 DM tanılı, 35-44 yaş aralığında 42 erkek hasta ve 35-54 yaş aralığında 42 kadın hasta olmak üzere toplamda 84 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar KAH olan tip 2 DM tanılı hastalar (grup 1) ve KAH olmayan tip 2 DM tanılı hastalar (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruba 21'i kadın, 21'i erkek olmak üzere 42'şer hasta alındı.

Tablo 4: KAH olanlar ve olmayanlar arasında yaş, D vitamini, BMI, HbA1c, HDL ve LDL parametrelerinin korelasyonu

	KORONER ARTER HASTALIĞI						
	VAR(n=42)		YOK(n=42)		TOTAL(n=84)		P
	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	
Yaş (yıl)	35-54	**43,38±5,6**	35-54	**43,21±5,18**	35-54	**43,30±5,34**	0,887
D Vitamini (ng/ml)	4,6-30	**14,57±6,34**	5,7-25,4	**16,42±5,3**	4,6-30	**15,5±5,88**	0,149
BMI (kg/m²)	21-29,8	**26,5±2,48**	21,5-29,5	**25,48±4,27**	21-29,8	**25,99±3,51**	0,185
HbA1c (%)	5,8-7	**6,54±0,36**	5,8-7	**6,4±0,41**	5,8-7	**6,47±0,39**	0,097
HDL (mg/dl)	41-48	**42,67±1,56**	41-49	**42,9±1,66**	41-49	**42,68-1,6**	0,946
LDL (mg/dl)	84-128	**114,67±11,2**	94-128	**113,5±9,14**	84-128	**114,08±10,18**	0,602

Student t testi

Tablo 4'e göre:

- ✓ Çalışmaya alınan tüm olguların yaşları ortalaması 43,30±5,34 (35-54) yıl olarak bulundu.
- ✓ KAH olan tip 2 DM tanılı hastaların yaşları ortalaması 43,38±5,6 (35-54) yıl iken; KAH olmayan tip 2 DM tanılı hastaların yaşları ortalaması 43,21±5,18 (35-54) yıl olarak bulundu. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.887; p>0.05).

- ✓ Çalışmaya alınan tüm olguların vitamin D değerleri ortalaması 15,5±5,88 (4,6-30) ng/ml olarak bulundu.
- ✓ Vitamin D değerleri ortalaması KAH olan grupta 14,57±6,34 (4,6-30) ng/ml iken; KAH olmayan grupta 16,42±5,3 (5,7-25,4) ng/ml olarak bulundu. Her iki grup arasında vitamin D değerleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.149; p>0.05).
- ✓ Çalışmaya alınan tüm olguların BMI değerleri ortalaması 25,99±3,51 (21-29,8) kg/m² olarak bulundu.
- ✓ BMI değerleri ortalaması KAH olan grupta 26,5±2,48 (21-29,8) kg/m² iken; KAH olmayan grupta bu değer 25,48±4,27 (21,5-29,5) kg/m² olarak bulundu. Her iki grup arasında BMI değerleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.185; p>0.05).
- ✓ Çalışmaya alınan tüm olguların HbA1c değerleri ortalaması %6,47±0,39 (%5,8-7) olarak bulundu.
- ✓ HbA1c değerleri ortalaması KAH olan grupta %6,54±0,36 (%5,8-7) iken; KAH olmayan grupta %6,4±0,41 (%5,8-7) olarak bulundu. İki grup arasında HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.097; p>0.05).
- ✓ Çalışmaya alınan tüm olguların HDL-kolesterol değerleri ortalaması 42,68±1,6 (41-49) mg/dl olarak bulundu.
- ✓ HDL-kolesterol değerleri ortalaması KAH olan grupta 42,67±1,56 (41-48) mg/dl iken; KAH olmayan grupta 42,9±1,66 (41-49) mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında HDL-kolesterol değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.946; p>0.05).
- ✓ Çalışmaya alınan tüm olguların LDL-kolesterol değerleri ortalaması 114,08±10,18 (84-128) mg/dl olarak bulundu.
- ✓ LDL-kolesterol değerleri ortalaması KAH olan grupta 114,67±11,2 (84-128) mg/dl iken; KAH olmayan grupta 113,5±9,14 (94-128) mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında LDL-kolesterol değerleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.602; p>0.05).

Tablo 5: Cinsiyete göre D vitamini düzeylerinin korelasyonu

	Cinsiyet		
D Vitamini (ng/ml)	**Erkek**	**Kadın**	P
Min-Max	4,6-30	5,6-24,8	
Ort±SS	**15,5±5,93**	**15,49±5,91**	0,991

Student t testi

Tablo 5'e göre:

- ✓ Çalışmaya alınan tüm hastalar içerisinde; erkek hastaların vitamin D değerleri ortalaması 15,5±5,93 (4,6-30) ng/ml iken; kadın hastaların vitamin D değerleri ortalaması 15,49±5,91 (5,6-24,8) ng/ml olarak bulundu. Kadın ve erkek hastalar arasında vitamin D değerleri ortalaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.991; p>0.05).

Tablo 6: D vitamini ile yaş, BMI, HbA1c, LDL ve HDL parametreleri arasındaki korelasyon

		D Vitamini (ng/ml)
Yaş (yıl)	R	-0,143
	P	0,195
BMI (kg/m²)	R	-0,261
	P	**0,017***
HbA1c (%)	R	-0,650
	P	**0,000***
LDL (mg/dl)	R	-0,733
	P	**0,000***
HDL (mg/dl)	R	0,707
	P	**0,000***

*Pearson korelasyon analizi *p<0.05*

Tablo 6'ya göre:

- ✓ D vitamini ile yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.195; p>0.05).
- ✓ D vitamini ile BMI değerleri arasında ters yönlü, %26,1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.017; p<0.05).

- ✓ D vitamini ile HbA1c değerleri arasında ters yönlü, %65 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.000; p<0.05).
- ✓ D vitamini ile LDL-kolesterol değerleri arasında ters yönlü, %73,3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.000; p<0.05).
- ✓ D vitamini ile HDL-kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü, %70,7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.000; p<0.05).

Tablo 7: BMI ile HbA1c, LDL ve HDL parametreleri arasındaki korelasyon

		BMI (kg/m²)
HbA1c (%)	R	0,446
	P	**0,000***
LDL (mg/dl)	R	0,276
	P	**0,011***
HDL (mg/dl)	R	-0,277
	P	**0,011***

*Pearson korelasyon analizi *p<0.05*

Tablo 7'ye göre:

- ✓ BMI ile HbA1c değerleri arasında pozitif yönlü, %44,6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.000; p<0.05).
- ✓ BMI ile LDL-kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü, %27,6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.011; p<0.05).
- ✓ BMI ile HDL-kolesterol değerleri arasında ters yönlü, %27,7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.011; p<0.05).

Tablo 8: HbA1c ile LDL ve HDL parametreleri arasındaki korelasyon

		HbA1c (%)
LDL (mg/dl)	R	0,509
	P	**0,000***
HDL (mg/dl)	R	-0,452
	P	**0,000***

*Pearson korelasyon analizi *p<0.05*

Tablo 8’e göre:

- ✓ HbA1c ile LDL-kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü, %50,9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.000; p<0.05).
- ✓ HbA1c ile HDL-kolesterol değerleri arasında ters yönlü, %45,2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.000; p<0.05).

5.TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı genel popülasyonda sık görülen, önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve yaygınlığı giderek artmaktadır. DSÖ'nün verilerine göre, 2002 yılında yaklaşık olarak 17 milyon kişi kalp damar hastalıklarından ölmüştür ve bu ölümlerin 7,2 milyonu KAH'ndan olmuştur (3). Bunun yanı sıra KVH'lar diyabetli hastalarda en önemli ölüm sebebidir. Morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir durum olması sebebi ile KAH'nın tedavisi kadar, risk faktörlerinin belirlenip koruyucu önlemler alınması da önemli bir konu haline gelmiştir. Vitamin D'nin KAH riski ile ilişkisi henüz tam olarak netliğe kavuşmamış bir konudur ve KAH'nın kanıtlanmış risk faktörleri arasında vitamin D bulunmamaktadır. Fakat kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkisi olan vitamin D ve KAH riski arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Yılmaz H. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda düşük vitamin D düzeylerinin doğrudan veya dolaylı olarak KAH riskini artırdığı bulunmuş ve vitamin D replasmanının bu hastalarda prognozu iyileştirip iyileştirmeyeceği konusundaki çalışmalara devam edildiği belirtilmiştir (47).

Ewelina A. Dziedzic ve arkadaşlarının KAH'nın şiddeti ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki üzerine yaptıkları bir çalışmada koroner arterlerde belirgin lezyon bulunmayan hastalar en yüksek 25(OH)D seviyesine sahip iken; bir, iki veya üç damar koroner arter hastalığı olan hastalarda daha düşük 25(OH)D seviyeleri saptanmıştır. AKS nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda stabil KAH nedeniyle hastaneye yatırılan hastalara kıyasla 25(OH)D düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir. MI öyküsü olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha düşük 25(OH)D düzeyleri saptanmıştır. Diyabetli KAH olan hastalarda, daha fazla sayıda stenotik koroner arter, 25(OH)D düzeylerinin daha düşük değerleri ile ilişkili bulunmuştur (44).

Ramu Adela ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1,25(OH)2D eksikliği ile KAH arasında ilişki saptamış ve tip 2 DM hastalarında 1,25(OH)2D düzeylerinin KAH riskini tahmin etmek için kullanılabilineceğini savunmuşlardır. Aynı çalışmada

D vitamini desteğinin, diyabetik hastalar arasında koroner arter hastalıklarını azaltmak için yararlı olabileceğini göstermek için ileri çalışmaların gerektiği belirtilmiştir (48).

Joann E. Manson ve arkadaşlarının başlangıçta invaziv kanser ve KVH tanısı olmayan 25.871 kişiyi 5,3 yıl boyunca izleyerek yaptıkları bir çalışmanın sonunda, günlük vitamin D idamesi verilen grup ile vitamin D idamesi verilmeyen grup arasında invaziv kanser ve KVH gelişme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (49).

Çalışmamızda koroner arter hastalığı olmayan grupta ortalama vitamin D düzeyleri, koroner arter hastalığı olan gruba göre daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen iki grup arasında vitamin D değerleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.149; p>0.05).

Çalışmamızda KAH olan ve olmayan gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.887; p>0.05). Bunun sebebi çalışmaya alınan hastaların, KAH risk faktörleri arasında bulunan yaş aralığının (erkekte yaş≥ 45 yıl, kadında yaş ≥55 yıl) dışında olacak şekilde dahil edilmeleri olabilir.

Çalışmamızda D vitamini ile yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.195; p>0.05). Bunun sebebi çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımlarının, KAH risk faktörlerini taşıyan bireylerin dışlanması amacı ile, sınırlı aralıkta tutulması ve özellikle vitamin D'nin yaşa göre farklılık göstermesinde önemli bir kesim olan postmenopozal kadınların çoğunun dışlanması olabilir. Bu Vitamin D ve yaş arasındaki ilişkiyi incelen bir çalışmada kadınlarda 25(0H)D düzeyleri yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken; erkeklerde 25(0H)D düzeyleri yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (50).

Çalışmamızda D vitamini ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.991; p>0.05). Uçar F. ve arkadaşlarının, vitamin D eksikliği sıklığının belirlenmesi, 25(OH)D düzeylerinin yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisinin incelenmesi amacıyla yaptıkları bir çalışmada cinsiyet açısından gruplar arasında

anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (51). Cinsiyet ve vitamin D arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada kadın grubunda vitamin D düzeyleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (20).

Çalışmamızda KAH olanlar ve olmayanlar arasında BMI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0.185; p>0.05). Bunun sebebi çalışmaya dahil edilen hastaların, KAH risk faktörlerinden biri olan obezitenin dışlanması amacı ile, BMI 30 kg/m²'den küçük olacak şekilde seçilmesi ve obez hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir. Bilinmektedir ki fazla kilo, obezite ve aşırı abdominal yağlanma olan koroner kalp hastalarında morbidite ve mortalite daha fazla olmaktadır. En son yapılan çalışmalarda BMI'ndeki artış ile beraber KAH'na bağlı ölümlerin de arttığı gösterilmiştir. Kilodaki her 5-8 kg artış ile KAH riski %25 artmaktadır (52).

Çalışmamızda KAH olanlar ve olmayanlar arasında HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0.097; p>0.05). Das RN.'nin yaptığı bir çalışmada diyabetin işaretçisi olan HbA1c'nin, KAH risk faktörleri ile yakından ilişkili olduğu, bu nedenle diyabet hastalarının KAH açısından dikkat etmesi gerektiği belirlenmiştir (53).

Çalışmamızda KAH olanlar ve olmayanlar arasında LDL-kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0.602; p>0.05). Bunun sebebi, KAH risk faktörlerinin dışlanması amacı ile, LDL-kolesterol 129 mg/dl'den büyük olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir. Bilinmektedir ki KAH ile total serum kolesterolü arasındaki ilişki daha çok LDL-kolesterol üzerinden olmaktadır. Bu kolesterol tipi ateroskleroz ile baskın olarak ilişkili olup, kolesterol düşürücü tedavinin de primer hedefidir. Epidemiyolojik verilere göre, LDL-kolesterol seviyesindeki artış ile koroner arter hastalığı riski artmaktadır (54).

Çalışmamızda KAH olanlar ve olmayanlar arasında HDL-kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0.946; p>0.05). Bunun sebebi, KAH risk faktörlerinin dışlanması amacı ile, HDL-kolesterol 40 mg/dl'den küçük olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir. Bilinmektedir ki düşük HDL-kolesterol seviyeleri tip 2 DM veya artmış KAH riski ile ilişkilidir ve HDL-kolesterol alt sınıfları günümüzde KAH riskinin değerlendirilmesi için potansiyel bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (55).

Çalışmamızda D vitamini ile BMI değerleri arasında ters yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.017; p<0.05). Lategan R. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 25(OH)D ile BMI arasında zayıf ters bir ilişki bulunmuştur (56).

Çalışmamızda D vitamini ile HbA1c değerleri arasında ters yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.000; p<0.05). 25(OH)D düzeylerinin diyabetin kontrolü ile ilişkisini araştıran bir çalışmada 25(OH)D düzeylerinde, prediyabeti olan hastalarda başlayan ve kontrolsüz diyabette daha da anlamlı olan bir azalma gözlenmiştir. Bu azalma cinsiyete göre ayrılıp incelendiğinde anlamlı düşüşün erkeklerden değil kadınlardan kaynaklandığı görülmüştür. Kadınlarda HbA1c değerlerine göre detaylı bir inceleme yapıldığında ise 25(OH)D düzeylerindeki düşmenin HbA1c değeri %5,8 olan prediyabetik evrenin başında başladığı ve kontrolsüz diyabet evresinde düşüşün daha anlamlı olduğu görülmüştür. Bunların sonucu olarak da HbA1c'nin yanı sıra 25(OH)D düzeylerinin de özellikle diyabetli kadın hastaların izleminde dikkate alınması gerektiği savunulmuştur (57).

Çalışmamızda D vitamini ile LDL-kolesterol değerleri arasında ters yönlü (p:0.000; p<0.05); HDL-kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü (p:0.000; p<0.05) ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Vitamin D ve lipid parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile yapılan bir çalışmada D vitamini konsantrasyonu, HDL-kolesterol değerleri ile pozitif korelasyon gösterirken; LDL-kolesterol ve TG değerleri ile negatif korelasyon göstermiştir (58).

Çalışmamızda BMI ile HbA1c değerleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0.000; p<0.05). Yapılan bir çalışmada diyabette obezitenin metabolik kontrolü zorlaştırdığı, kötü glisemik kontrol ve yüksek HbA1c değerleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (59). Fakat Vazquez LA. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BMI ve HbA1c düzeyleri birbiriyle ilişkili bulunmamıştır (60).

Çalışmamızda BMI ile LDL-kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü (p:0.011; p<0.05); HDL- kolesterol değerleri arasında ters yönlü (p:0.011; p<0.05) ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. BMI ve lipid parametreleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada BMI 25 kg/m²'nin üzerinde olan erkek ve kadınlarda total serum kolesterolünün arttığı gösterilmiştir. Kadınlarda

hiperkolesterolemi insidansı BMI'indeki artış ile yakın ilişkili bulunmuştur. Her iki cinsiyet ve tüm yaş gruplarında BMI ile TG seviyeleri arasında güçlü bir birliktelik saptanmıştır. Düşük HDL-kolesterol seviyeleri ile BMI değerleri arasında ilişki saptanmıştır (61). Yüksek BMI olan erkek ve kadınlarda HDL-kolesterol seviyesindeki düşmenin daha belirgin olduğu ve BMI'ndeki bir birimlik artış ile yetişkin erkeklerde HDL-kolesterol seviyesinde 1,1 mg/dl, genç yetişkin kadınlarda ise 0,69 mg/dl düşüş olduğu görülmüştür (61,62).

Çalışmamızda HbA1c ile LDL-kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü (p:0.000; $p<0.05$); HDL-kolesterol değerleri arasında ters yönlü (p:0.000; $p<0.05$) ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Tip 2 DM hastalarında lipid düzeylerinin HbA1c ve obezite ile olan ilişkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada HbA1c değeri yüksek olan hastalarda total kolesterol, TG ve LDL-kolesterol düzeylerinin de yüksek olduğu saptanmıştır (63).

6. SONUÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Klinik ve Poliklinikleri'ne Haziran-Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran, koroner arter hastalığı olan ve olmayan tip 2 diabetes mellitus tanılı 84 olgu ile yapılan çalışmamızın sonucunda; koroner arter hastalığı olan ve olmayan tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalar arasında vitamin D değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p:0.149$; $p>0.05$).

Vitamin D ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki güncel bir konu olup, yapılan çalışmalarda birbirleri ile çelişen sonuçlar bulunmaktadır. Bu sebeple konu ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. KAH ile vitamin D arasında anlamlı bir ilişki var ise ve bunun kanıtlanması halinde; vitamin D durumunun KAH risk faktörleri arasına eklenmesinin, risk tahminlerini daha da geliştirebileceğini düşünüyoruz. Tüm bu sebeplerden ötürü, konu ile ilgili daha büyük olgu sayıları içen ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. World health organization department of noncommunicable disease surveillance geneva - report of a WHO consultation ‘‘Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1:2’’
   http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/?sequence=1

2. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 7. Diyabet Atlası
   http://www.diabetcemiyeti.org/c/diyabet-istatistikleri-2

3. World Health Organization. ‘‘The top 10 causes of death’’ 2018 May.
   http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

4. Kannel WB., McGee DL. ‘‘ Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study.’’ JAMA. May 11;241(19):2035-8
   https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/430798

5. TEMD 2018 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu Mayıs 2018, Bölüm:1 Sayfa:15

6. Hilary King, Ronald E. Aubert and William H. Herman ‘‘Global Burden of Diabetes 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections’’ Diabetes Care 1998 Sep; 21(9): 1414-1431
   http://care.diabetesjournals.org/content/21/9/1414

7. Satman I., Yilmaz T., Sengül A., Salman S., Salman F., Uygur S., ve ark. ‘‘Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)’’ Diabetes Care. 2002 Sep;25(9):1551-6
   https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196426

8. Türk Diyabet Cemiyeti Turdep-2 Sonuçlarının Özeti-2013 Kasım
   http://www.diabetcemiyeti.org/c/turdep-2-sonuclarinin-ozeti

9. National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms
   https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/coronary-artery-disease

10. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu https://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wbnum=1604

11. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mähönen M., Tolonen H., Ruokokoski E., Amouyel P. ‘‘Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease’’ Lancet. 1999 May 8;353(9164):1547-57 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334252

12. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P., Arveiler D., Rajakangas AM., Pajak A. ‘‘Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38populations from 21 countries in four continents’’ Circulation. 1994 Jul;90(1):583-612 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8026046

13. Beaglehole R. ‘‘International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors’’ Epidemiol Rev. 1990;12:1-15 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2286214

14. Onat A., Şurdum Avcı G., Şenocak M., Örnek E., Gözükara Y., Karaaslan Y. ve ark. ‘‘Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı’’ Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1991;19:26-33 https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_19_3_169_177.pdf

15. Onat A., Dursunoğlu D., Kahraman G., Ökçün B., Dönmez K., Keleş İ. ve ark. ‘‘Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıllık takibi’’ Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1996;24:8-15 https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_24_1_8_15.pdf

16. Belgin Ünal., Özgür Aslan. ‘‘Koroner kalp hastalığı epidemiyolojisi’’ Medical Network 2006;13(4):5-9 http://webb.deu.edu.tr/halksagligi/index.php?SID=ContentBlogger&ID=115&PID=CalisanlaraYonelik&TID=G%C3%BCncel%20Konular%20%C2%BB%20%C3%87al%C4%B1%C5%9Fanlara%20y%C3%B6nek

17. Rickard K. Bernstein ‘‘2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments’’ January 2008
http://www.diabetes-book.com/2008-american-diabetes-association-clinical-guidelines/
18. Harrison’s Principles of Internal Medicine 2.Cilt Bölüm:2 Kemik ve Mineral Dengesi Bozuklukları Sayfa:2373-74-75
19. Lips P. ‘‘Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. J Steroid Biochem Mol Biol.’’ 2007 Mar;103(3-5):620-5. Epub 2007 Feb 6
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287117
20. Elmas Öğüş , Hatice Sürer , Aytün Ş. Kılınç , Vildan Fidancı , Gülsen Yılmaz , Nermin Dindar , ve ark. ‘‘D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi’’ Ankara Med J,2015, 15(1):1-5
http://www.ankaramedicaljournal.com/download/article-file/19845
21. Bengür Taşkıran, Güven Barış Cansu ‘‘Güneydoğu Bölgesinde Erişkinlerde D Vitamini Eksikliği’’Osmangazi Tıp Dergisi, 39(1), 13-20
http://dergipark.gov.tr/download/article-file/299317
22. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2018.Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 3. Bölüm Sayfa:119
23. Heaney RP., Dowell MS., Hale CA., Bendich A. ‘‘Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D’’ J Am Coll Nutr. 2003 Apr;22(2):142-6
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672710
24. 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’’ J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):53-8
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118827
25. Balion C., Griffith LE., Strifler L., Henderson M., Patterson C., Heckman G., Llewellyn DJ., et al. ‘‘Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis’’ Neurology. 2012 Sep 25;79(13):1397-405
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008220

26. Chung M., Lee J., Terasawa T., Lau J., Trikalinos TA. ‘‘Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force’’ Ann Intern Med. 2011 Dec 20;155(12):827-38 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184690

27. Bauer SR., Hankinson SE., Bertone-Johnson ER., Ding EL. ‘‘Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies’’ Medicine (Baltimore). 2013 May;92(3):123-31

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625163

28. Stolzenberg-Solomon RZ., Vieth R., Azad A., Pietinen P., Taylor PR., Virtamo J., et al. ‘‘A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers’’ Cancer Res. 2006 Oct 15;66(20):10213-9

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17047087

29. Ponsonby AL., McMichael A., van der Mei I. ‘‘Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research’’ Toxicology. 2002 Dec 27;181-182:71-8

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505287

30. Masoud Etemadifar., Mohsen Janghorbani . ‘‘Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial’’ Iran J Neurol. 2015 Apr 4; 14(2): 67-73 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449396/

31. Liu PT., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan BH., Krutzik SR., et al. ‘‘Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response ’’ Science. 2006 Mar 24;311(5768):1770 3. Epub 2006 Feb 23

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497887

32. Zipitis CS., Akobeng AK. ‘‘Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis’’ Arch Dis Child. 2008 Jun;93(6):512-7

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339654

33. Ozfirat Z., Chowdhury TA. ‘‘Vitamin D deficiency and type 2 diabetes’’ Postgrad Med J. 2010 Jan;86(1011):18-25; quiz 24

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065337

34. Weyer C., Bogardus C., Mott DM., Pratley RE. ‘‘The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus’’ J Clin Invest 1999;104:787-94
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491414

35. Hu FB., Meigs JB., Li TY., Rifai N., Manson JE. ‘‘Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women’’ Diabetes 2004;53:693-700
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988254

36. Pittas AG., Sun Q., Manson JE., Dawson-Hughes B., Hu FB. P. ‘‘Plasma 25- hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women’’ Diabetes Care 2010;33:2021-3
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805275

37. Anderson JL., May HT., Horne BD., et al. ‘‘ Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population’’ Am J Cardiol 2010;106:963-8
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854958

38. Gagnon C., Lu ZX., Magliano DJ., et al. ‘‘Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study)’’ Diabetes Care 2011;34:1133-8
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430082

39. Keith C., Norris MD., Sandra F. ‘‘Williams Race/Ethnicity, Serum 25-Hydroxyvitamin D and Heart Disease’’ JAMA. 2013 Jul 10; 310(2): 153–155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5043406/

40. Ginde AA., Scragg R., Schwartz RS., Camargo CA Jr. ‘‘Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults’’ J Am Geriatr Soc. 2009 Sep;57(9):1595-603
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549021

41. Li YC., Kong J., Wei M., Chen ZF., Liu SQ., Cao LP. ‘‘1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system’’ J Clin Invest. 2002 Jul;110(2):229-38 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12122115

42. Jee-In Lee, Su-Jin Oh, Won-Chul Ha, Hyuk-Sang Kwon, Tae-Seo Sohn, et al. ‘‘Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes’’ Diabetes research and clinical practice January 2012 Volume 95, Issue 1, Pages 42-7 https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(11)00494-3/abstract

43. Heidari B., Nargesi AA., Hafezi-Nejad N., Sheikhbahaei S., Pajouhi A., Nakhjavani M. et al. ‘‘Assessment of serum 25-hydroxy vitamin D improves coronary heart disease risk stratification in patients with type 2 diabetes’’ Am Heart J. 2015 Sep;170(3):573-9 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=assessment+of+serum+25-hydroxy+vitamin+D+improves+coronary+heart+disease+risk+straficication+in+patients+with+type+2+diabetes

44. Ewelina A. Dziedzic, Jakub., S. Gąsior., Mariusz Pawłowski., MarekDąbrowski. ‘‘Association of Vitamin D Deficiency and Degree of Coronary Artery Disease in Cardiac Patients with Type 2 Diabetes’’ Journal of Diabetes Research Volume 2017, Article ID 3929075, 11 pages https://www.hindawi.com/journals/jdr/2017/3929075/

45. Lee JI., Oh SJ., Ha WC., Kwon HS., Sohn TS., Son HS., et al. ‘‘Serum 25hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes’’ Diabetes Res Clin Pract. 2012 Jan;95(1):42-7 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=serum+25-hyrdoxyvitamin+D+concentration+and+arterial+stiffness+among+type+2+diabetes

46. Harris SS. ‘‘Does vitamin D deficiency contribute to increased rates of cardiovascular diseaseand type 2 dia betes in African Americans?’’ Am J Clin Nutr. 2011 May;93(5):1175S-8S https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=does+vitamin+D+deficiency+contribute+to+increased+rates+of+cardiovascular+disease+and+type+2+diabetes+in+African+Americans

47. Yilmaz H., Kaya M., Sahin M., Delibasi T. ‘‘Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients?’’ Diabetes Metab Syndr. 2012 Jan-Mar;6(1):28-31 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23014251

48. Ramu Adela, Roshan M. Borkar, Murali Mohan Bhandi, Gayatri Vishwakarma, P. Naveen Chander Reddy, R. Srinivas, et al. ‘‘Lower Vitamin D Metabolites Levels Were Associated With Increased Coronary Artery Diseases in Type 2 Diabetes Patients in India’’ Sci Rep. 2016; 6: 37593.Published online 2016 Nov 24

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121614/

49. Manson JE., Cook NR., Lee IM., Christen W., Bassuk SS. et al. ‘‘VitaminD Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease.’ ’ N Engl J Med 2018 Nov 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415629

50. Selda TELO, Dilara KAMAN, Gürkan AKGÖL ‘‘Elazığ İlinde D Vitamini Düzeylerinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimlere Göre Değişimi’’ Fırat Tıp Dergisi 2017, Cilt 22, Sayı 1, Sayfa(lar) 029-033
http://www.firattipdergisi.com/text.php3?id=1028

51. Fatma Uçar, Mine Yavuz Taşlıpınar , Ayşe Özden Soydaş , Nurgül Özcan ‘‘Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri’’ Eur J Basic Med Sci 2012;2(1):12-15
http://www.ejbms.org/upload/sayi/5/JBMS-18.pdf

52. Cho E., Manson JE., Stampfer MJ., Solomon CG., Colditz GA., Speizer FE., et al. ‘‘A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women’’ Diabetes Care 2002; 25: 1142- 8
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12087011

53. Das RN. ‘‘Relationship between Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease’’ Curr Diabetes Rev. 2016;12(3):285-96

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26728362

54. Law MR., Wald NJ., Thompson SG. ‘‘By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?’’ BMJ 1994; 308: 367- 73
https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/31033474/7.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1540981053&Signature=i33WPPr0Oh2kejp91RPOvC%2BMfxc%3D&response-content-disposition = inline%3B%20 filename%3DObezite_ve_metabolik_sendrom.pdf

55. Pérez-Méndez Ó., Pacheco HG., Martínez-Sánchez C., Franco M. ‘‘HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: function or structure?’’ Clin Chim Acta. 2014 Feb 15;429:111-22 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333390

56. Lategan R., Van den Berg VL., Ilich JZ., Walsh CM. ‘‘Vitamin D status, hypertension and body mass index in an urban black community in Mangaung, South Africa’’ Afr J Prim Health Care Fam Med. 2016 Oct 31;8(1):e1-e5 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28155313

57. Maide Hacer Tekin, Osman Evliyaoğlu, Sembol Yıldırmak, Okan Dikker, Fatma Tezcan ‘‘25-Hidroksivitamin D3 Düzeyleri Diyabetin Kontrolü ile İlişkili midir?’’ Med Bull Haseki 2016;54:36-40 http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_11696/36-40.pdf

58. Souza WN., Aparicio-Ugarriza R., Bibiloni MM., Palacios G., Aguilar I., et al. ‘‘Better Body Composition and Lipid Profile Can Be Associated with Vitamin D Status in Spanish Elderly?’’ The PHYSMED Study. J Nutr Health Aging. 2017;21(10):1329-1336 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29188897

59. Öznur GÜVEN ALAÇAMLI, M.Emel TÜFEKÇİ ALPHAN ‘‘Tip2 Diyabette Obezitenin Metabolik Kontrole Etkisi’’ Uluslar arası Hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi yıl:2017 sayı:9 http://www.dbhadergisi.com/dergiayrinti/tip-2-diyabette-obezitenin-metabolik-kontrole-etkisi_130

60. Vázquez LA., Rodríguez Á., Salvador J., Ascaso JF., Petto H., Reviriego J. ‘‘Relationships between obesity, glycemic control, and cardiovascular risk factors: a pooled analysis of cross sectional data from Spanish patients with type 2 diabetes in the preinsulin stage’’ BMC Cardiovasc Disord. 2014 Nov 1;14:153 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25361574

61. Denke MA., Sempos CT., Grundy SM. ‘‘Excess body weight.An underrecognized contributor to dyslipidemia in white American women’’ Arch Intern Med.1994; 154:401- 10 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8117172

62. Droyvold WB., Midthjell K., Nilsen TI., Holmen J. ‘‘Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study’’ Int J Obes 2005;29: 650- 5 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809666

63. Ebru Özdoğan, Osman Özdoğan, Esma Güldal Altunoğlu, Ali Rıza Köksal. ‘‘Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin Hba1c ve Obezite ile İlişkisi’’ Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 49, Sayı: 4, 2015
https://www.ejmanager.com/mnstemps/96/96-1433170093.pdf

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

İSİM: Nilüfer ÖZSOY

DOĞUM YERİ VE TARİHİ: Espiye, 1989

UYRUK: T.C

MEDENİ DURUM: Evli

YABANCI DİL: İngilizce

EĞİTİM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2015-halen)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)

Giresun Anadolu Öğretmen Lisesi, Fen Bilimleri (2003-2007)

MESLEKİ DENEYİM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Bölümü, Asistan Hekim (2015-halen)

Tirebolu Devlet Hastanesi Acil Servis, Pratisyen Hekim (2014)

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Türk İç Hastalıkları Uzmanları Derneği (TİHUDUM)

YABANCI DİL VE DÜZEYİ

İngilizce : ÜDS (7 Ekim 2012) 73,75 puan

EK 1

Sağlık Bakanlığı

22/05/2018

HASTANE BAŞHEKİMLİĞİNE

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde asistan doktor olarak çalışmaktayım. Uzmanlık eğitimi bitirme tezi olarak 'Koroner Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması' isimli çalışmayı tez danışmanı Doç. Dr. Kadir Kayataş ile yapmayı planlamaktayım. Çalışmanın özeti ekte yer almaktadır. Tez çalışmamın TUEK tarafından onaylanması için;

Gereğinin yapılmasını saygılarımla arz ederim.

ADI SOYADI: Nilüfer Nakışoğlu

TC: 24079855156

TELEFON: 05309653054

MAİL: nilufernakisogluu@gmail.com

Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Haydarpaşa Numune AEH
İç Hastalıkları Uzmanı
Dipl. Tsk. No:56498

EK 2

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Nilüfer NAKIŞOĞLU** **0530 965 30 54** **nilufernakisogluu@gmail.com**
Uzmanlık Dalı:	**İç Hastalıkları**
Eğitim Kurumu:	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**22/01/2015**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**22/01/2019**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ** **05327166477** **kadirkayatas@yahoo.com**

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Koroner arter hastalığı olan ve olmayan tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması
1-Araştırma Sorusu (Research problem): Koroner arter hastalığı olan ve olmayan tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık var mıdır ?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Vitamin D eksikliği dünyada ve Türkiye'de yaygın bir sağlık sorunudur. Son zamanlarda birçok değişik popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinin koroner arter hastalığı riskini artırdığına dair sonuçlar bulunmasının yanı sıra, bir o kadar da anlamsız sonuçlanan çalışma mevcuttur. Çalışmamız da tip 2 diyabetes mellitus tanılı popülasyonda vitamin D eksikliğinin koroner arter hastalığı riski ile anlamlı bir ilişki bulunması durumunda, koroner arter hastalığı riskini azaltmak için yeni bir yaklaşım kazanılması amaçlanmaktadır.
3-Araştırma amacı (Objectives): Çalışmamızda Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda vitamin D eksikliğinin, (var ise) koroner arter hastalığı ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmaktadır. Çalışmanın anlamlı sonuçlanması durumunda, hastalarda vitamin D düzeylerini çeşitli yollarla artırarak koroner arter hastalığı riskinin azaltılması için tıp dünyasına olumlu bir bakış açısı kazandırılması amaçlanmıştır.

4-Hipotez (Hypothesis):

Vitamin D eksikliği dünyada ve Türkiye'de yaygın bir sağlık sorunudur. Günümüzde otoimmün hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romaoid artrit, multiple skleroz ,diyabetes mellitus, kanser, psöriazis ve kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında vitamin D eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir.Son zamanlarda yapılan çalışmalarda düşük vitamin D düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleri (yaş, obezite, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı) ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.Aktif D vitamininin kardiyomiyositlerin relaksasyonunu hızlandırdığı ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını iyileştirdiği, kardiyomiyositlerde vitamin D metabolitlerinin antihipertrofik ve antiproliferatif etkileri olduğu; vitamin D eksikliğinin kalsiyum dengesinin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme sebep olarak PTH salgılanmasına bağlı kan basıncını artırdığı ve ani kardiyak ölüm dahil kardiyovasküler olaylar ve mortalite oranlarını artırdığı; vitamin D metabolitlerinin RAAS supresyonu, antiproteinüriketki, immünmodülatör ve antiinflamatuvar etki göstererek renoprotektif etkiler sağladığı göz önünde bulundurularak söylenebilir ki; vitamin D eksikliği koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır. O halde tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalar, koroner arter hastalığı olan ve olmayan diye iki gruba ayrıldığında ve tüm bu gruplarda koroner arter hastalığının kanıtlanmış risk faktörleri durumları eşit tutulduğunda, koroner arter hastalığı olan grupta vitamin D düzeyleri daha düşüktür diyebiliriz.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design):

Çalışmamızda hastalar, hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği ve Poliklinikleri'ne başvurmuş hastalar arasından seçilecektir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, hastalar geriye yönelik incelenecektir.

Hastaların hepsi tip 2 diyabetes mellitus tanılı olacaktır ve koroner arter hastalığı olan ve olmayan tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalar şeklinde 2 gruba ayrılacaktır. Bu iki grup arasında vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılacaktır.

Hastalardan; EKG'sinde iskemi bulguları olanlar, koroner anjiografide stenoz veya stent olanlar, koroner bypass öyküsü olanlar koroner arter hastası kabul edilecektir. Diğerleri koroner arter hastalığı olmayan grubu oluşturacaktır.

Vitamin D düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi araştırılacağı için, koroner arter hastalığının diğer bilinen risk faktörleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, body mass indeksi, komorbid hastalıklar, lipid paneli düzeyleri, sigara kullanma alışkanlıkları) göz önünde bulundurulacaktır. Ayrıca vitamin D düzeyini etkileyecek faktörler de (kullanmakta olduğu ilaçlar, vitamin D preparatı kullanmamış olmaları, hastaların giyim tarzları, gebelik ve laktasyon durumları, renal fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri) göz önünde bulundurulacaktır.

6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location):

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü Klinikleri ve Poliklinikleri

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation):

- Hastanemiz İç Hastalıkları Bölümü Klinikleri'nde yatmış veya Poliklinik'lerinde muayene olmuş
- Yaş erkeklerde < 45, kadınlarda <55 olan
- Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalar dahil edilecektir.

Bunların yanı sıra koroner arter hastalığı riski olan hastalar hariç tutulacaktır:

- BMI > 30 kg/m² (obez) olan hastalar
- Sigara kullanımı olan hastalar
- HT tanısı olan hastalar
- Total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl olan hastalar
- HDL-kolesterol < 40 mg/dl olan hastalar
- 1. derece akrabalarda koroner arter hastalığı riski olan hastalar dahil edilmeyecektir.

Bunların yanı sıra vitamin D düzeylerini etkileyecek durumu olan hastalar hariç tutulacaktır:

- nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, granülomatöz hastalık, lenfoma, osteoporoz, hiperparatiroidizm tanısı olan hastalar
- vitamin D düzeyini etkileyecek ilaç kullanımı olan hastalar (antikonvülzan ilaç, anti-HIV ilaç, glukokortikoid ilaç)
- vitamin D preparatı kullanımı olan hastalar
- vitamin D düzeyini etkileyeceği için kapalı olan hastalar
- gebelik ve laktasyon döneminde olan hastalar dahil edilmeyecektir.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome):

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları bölümünde takip edilmiş tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalar koroner arter hastalığı olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmış ve vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır.

9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures):

Çalışmamızda hastalar, hastanemiz İç Hastalıkları Klinik ve Poliklinikleri'ne Haziran-Ağustos 2017 tarihleri arasında başvurmuş hastalar arasından seçilecektir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, hastaların anamnezleri ve laboratuvar değerleri geriye yönelik incelenecektir.

2018 yılında yayınlanan Mohamad I. Jarrah ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sağlıklı kişiler ve koroner arter hastalığı tanısı olan kişiler arasında vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır.

(The association between the serum level of vitamin D and ischemic heart disease: a study from Jordan, Vasc Health Risk Manag. 2018; 14: 119–127. Publishedonline 2018 Jun 12)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003285/)

Bunun gibi birçok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda vitamin D eksikliği koroner arter hastalığı riski ile ilişkili bulunmuşken bazı çalışmalarda anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur. Bu konuda net bir yaklaşım yoktur.

Bizim çalışmamızda ise hastaların hepsinin tip 2 DM tanılı olması planlanmış ve koroner arter hastalığı olan ve olmayan tip 2 DM tanılı hastalar şeklinde 2 gruba ayrılması planlanmıştır. Bu iki grup arasında vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılacaktır.

Hastalardan; EKG'sinde iskemi bulguları olanlar, koroner anjiografide stenoz veya stent olanlar, koroner bypass öyküsü olanlar koroner arter hastası kabul edilecektir. Diğerleri koroner arter hastalığı olmayan grubu oluşturacaktır.

Vitamin D düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi araştırılacağı için, koroner arter hastalığının diğer tüm risk faktörleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, body mass indeksi, komorbid hastalıklar, lipid paneli düzeyleri, sigara kullanma alışkanlıkları) göz önünde bulundurulacaktır. Ayrıca vitamin D düzeyini etkileyecek faktörler de (kullanmakta olduğu ilaçlar, vitamin D preparatı kullanmamış olmaları, hastaların giyim tarzları, gebelik ve laktasyon durumları, renal fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri) göz önünde bulundurulacaktır.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Çalışmamız için istatikçi tarafından Power (güç) analizi yapılmıştır ve toplanması gereken minimum kişi sayısı 80 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda 84 olgu bulunması planlanmıştır. İki grupta da eşit sayıda (42) kişi mevcut tutulması planlanmıştır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında dağılım gösteren parametrelerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.
13- Anahtar kelimeler (Keywords) : vitamin D, tip 2 diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir.Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecendaryOutcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss ≥500mL/bloodloss<500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of eventsoccurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MesH (MedicalSubjectHeading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

EK 3

Evrak Tarih ve Sayısı: 24/09/2018-E.25934

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-020
Konu : Dr. Nilüfer NAKIŞOĞLU' nun Tez Konusu Onayı

İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Nilüfer NAKIŞOĞLU' nun tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0 216 418 96 16 Faks0 216 418 96 20
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Pınar CEYLAN
Unvanı: Veri Giriş Personeli V.

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	NİLÜFER NAKIŞOĞLU
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	İstanbul Haydarpaşa Numune S.U.A.M.

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	18.09.2018
Karar No:	90
Tez Konusu:	(X) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

DR. NİLÜFER NAKIŞOĞLU 'NUN TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	Uygun.
2-Araştırma sorusu:	Düzeltme yapılmış, uygun.
3-Araştırmanın amacı:	Uygun.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Uygun.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Uygun.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Uygun.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Düzeltme yapılmış, uygun.
8- Araştırma hipotezi:	Uygun.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Uygun.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Uygun.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Düzeltilmiş.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	Gerekli düzeltmeler yapılmış olup düzeltmeler yeterli görülmüştür.
Hakemin kararı	(X) Tez konusu uygundur. (…….) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (…….) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (…….) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Prof.Dr. Esin BEYAN SBU Keçiören SUAM 15.09.2018

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*

DR. NİLÜFER NAKIŞOĞLU 'NUN TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	**Kayıt No:90** "Koroner Arter Hastalığı olan ve olmayan Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastalarda vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması"
2-Araştırma sorusu:	**Araştırma sorusu uygun**
3-Araştırmanın amacı:	**Bu hastalara vitamin D tedavisi çalışma çerçevesinde verilmeyeceği için amaçta belirtilmemelidir.**
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Popülasyon ve yapılacak işlemler anlatılmış.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	**Belirtilmiş**
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	**Vitamin D düzeyi . Belirtilmiş**
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	**Retrospektif olduğu belirtilmiş.**
8- Araştırma hipotezi:	**Hipotez uygun**
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	**Belirtilmiş.**
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	**Belirtilmiş**
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	**Vitamin D replasmanı çalışmanın herhangibir yerinde yoktur.**
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	"Koroner Arter Hastalığı olan ve olmayan Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastalarda vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması"**Tez projesi adaya bilimsel araştırma yapma ve yorumlama yeteneği kazandırabilecek özelliktedir.**
Hakemin kararı	**(XXXXX) Tez konusu uygundur.** **(…….) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(…….) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **(…….) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: **KURUMU:** **TARİH:**	Doç. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları ABD 11.09.2018

Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

****Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.***