



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ İLE
ELEKTROKARDİYOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLER ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

DİDEM ALTUNSOY

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Doç. Dr. PINAR DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU

2023 SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ İLE
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK DEĞİŞİKLİKLER ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

DİDEM ALTUNSOY

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Doç. Dr. PINAR DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU

2023 SAKARYA

2023-SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Tez Sahibi : Didem ALTUNSOY

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Çocuklarda D Vitamin Eksikliği İle Elektrokardiyografik Değişiklikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 14.10.2021 tarihinde 70470-177 sayılı onay alınarak hazırlanmıştır.

Tarih

.../.../.....

Didem ALTUNSOY

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim süresi içerisinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı'ya, Prof. Dr. İbrahim Caner'e, Doç. Dr. Bahri Elmas'a, Prof. Dr. Öner Özdemir'e, Doç. Dr. Mehmet Fatih Orhan'a, Doç. Dr. Mehtap Çelakıl'a, Dr. Öğr. Üyesi Emre Kaplan'a, Uzm. Dr. Recep Polat'a, Dr. Öğr. Üyesi Hacer Efnan Melek Arsoy'a, uzun eğitim süreci boyunca bilgisinden faydalanma fırsatı bulduğum, her zaman desteğini hissettiğim saygı değer hocam Doç. Dr. Meltem Karabay'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyiminden yararlandığım, tez konumun belirlenmesinden son haline gelene kadar tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın değerli hocam Doç. Dr. Pınar Dervişoğlu Çavdaroglu'na, birlikte çalışma fırsatı yakaladığım iyi kötü günler paylaştığım başta Ozan Şahin'e ve İrem Türkoğlu Kuzu'ya ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma, Serpil Çakır Çetin, Adile Şeker, Hatice Solak ve diğer tüm yenidoğan ve çocuk yoğun bakım hemşirelerine, her zaman yanımda olan, varlığı ile bana güç veren, asistanlık sürecimde ve tez yazım aşamasında motivasyonumu hep yüksektutan ablam Havva Altunsoy'a ve bütün kardeşlerime, beni yetiştirip bugünlere getiren anneme ve babama en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla

Dr. Didem ALTUNSOY

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. D Vitamini.....	3
2.1.1. D vitamin metabolizması.....	3
2.1.2. D vitamininin iskelet sistemine ve kemik doku üzerine etkileri.....	6
2.1.3. D vitamininin kemik metobolizması dışındaki etkileri.....	7
2.1.3.1. D vitaminin doğal bağışıklık sistemi üzerine etkileri.....	7
2.1.3.2. D vitamininin kazanılmış bağışıklık sistemi üzerine etkileri...	8
2.1.3.3. D vitamini ve enfeksiyon hastalıkları.....	8
2.1.3.4. D vitaminin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi.....	9
2.1.4. D vitamin durumunun belirlenmesi.....	12
2.1.5. D vitamini ihtiyacı.....	12

2.1.6. D vitamin eksikliği nedenleri.....	13
2.2. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi.....	14
2.2.1. Elektrokardiyografi(EKG).....	15
2.2.1.1. Elektrokardiyografi dalgaları ve parameterleri.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çocukların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	23
3.2. Çocukların EKG Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	23
3.3. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	39
6. KAYNAKLAR	49
7. EKLER	56
Ek-1 Etik Kurul Kararı.....	56
ÖZGEÇMİŞ	57

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

KKH: Konjenital Kalp Hastalığı

EKG: Elektrokardiyografi

Pw: P dalgası

Pmax: En uzun P dalga süresi

Pmin: En kısa P dalga süresi

Pdis: P dalga dispersiyonu(dağılımı)

QTmax: En uzun QT aralığı süresi

QTmin: En kısa QT aralığı süresi

QTdis: QT aralığı dispersiyonu(dağılımı)

QTc: Corrected(düzeltilmiş) QT

QTcmax: En uzun QTc süresi

QTcmin: En kısa QTc süresi

QTcdis: QTc dispersiyonu(dağılımı)

Tp-e: Tpeak-to-Tend

Tp-emax: En uzun Tp-e

Tp-emin: En kısa Tp-e

Tp-edis: Tp-e dispersiyonu(dağılımı)

Tp-e/QT: Tp-e'nin QT'ye oranı

Tp-e/QTc: Tp-e'nin QTc'ye oranı

UVB: Ultraviyole B

VDBP: Vitamin D Bağlayıcı Protein

VDR: Vitamin D reseptörü

25 (OH) D: 25 Hidroksi Vitamin D

25 (OH) D2: 25 Hidroksi Vitamin D2

25 (OH) D3: 25 Hidroksi Vitamin D3

1,25 (OH) D: 1,25 Dihidroksi Vitamin D

1,24 (OH) D: 1,24 Dihidroksi Vitamin D

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

PTH: Parathormon

KVS: Kardiyo Vasküler Sistem

IL: İnterlökin

RAS: Renin Anjiotensin Sistemi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. D vitamininin genomik olmayan yolak ile etki mekanizması.....	5
Şekil 2.2. D vitamin eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	11
Şekil 2.3. Kalpte uyarının oluştuğu ve iletildiği bölgeler.....	15
Şekil 2.4. EKG dalgaları.....	17
Şekil 2.5. Maksimum eğim kesişim metodu.....	20
Şekil 2.6. Normal kardiyak fonksiyon sırasında bir ventriküler kas lifinden gelen monofazik aksiyon potansiyeli, hızlı depolarizasyon ve ardından plato aşamasında yavaş ama sona doğru hızla meydana gelen repolarizasyon ve eşzamanlı olarak kaydedilen Elektrokardiyogram.....	22
Şekil 4.1. Tüm çocukların cinsiyet sayıları ve cinsiyetlere göre 25(OH)D düzeyleri.....	26
Şekil 4.2. Tüm verilerde 25(OH)D'nin parathormon üzerine etkisini gösteren regresyon grafiği.....	28
Şekil 4.3. Üç grubun sayıları ve 25 (OH) D düzeyleri ortalamaları.....	31
Şekil 4.4. Üç grubun cinsiyet dağılımları.....	32
Şekil 4.5. Üç grubun yaş ortalamaları	32
Şekil 4.6. D vitamini düzeyinin QTcmax üzerine etkisini gösteren regresyon grafiği.....	37
Şekil 4.7. D vitamin düzeyinin Pw üzerindeki etkisini gösteren regresyon grafiği....	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. EKG’ de elektrotların yerleştirilmesi.....	16
Tablo 2.2. QT uzamasına neden olabilecek ilaçlar.....	21
Tablo 4.1. İki grup arasındaki demografik özelliklerin ve 25-Hidroksi vitamin D düzeyleri.....	27
Tablo 4.2. İki grubun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.3. İki grubun kalp hızı, QRS, Pmin, Pmax, Pw, Pwd değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.4. Kız ve erkeklerin QT parametrelerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.5. İki grubun QTmin, QTmax, QT, QTd, QTcmin, QTcmax, QTc, QTcd parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.6. İki grubun Tp-emin, Tp-emax, Tp-e, Tp-ed, Tp-e/QT, Tp-e/QTc parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.7. Üç grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.8. Üç grubun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.9. Üç grubun kalp hızı, QRS, Pmin, Pmax, Pw parametrelerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.10. Üç grubun QTmin, QTmax, QT, QTd, QTcmin, QTcmax, QTc, QTcd parametrelerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.11. Üç grubun Tpemin, Tpemax, Tpe, Tped, Tpe/QT, Tpe/QTc parametrelerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.12. 25(OH)D ve Parathormon düzeyleri ile Pw, QTdis, QTcmax, QT ve QTmax parametreleri arasındaki korelasyon.....	36
Tablo 4.13. QTcmax üzerine D vitamininin etkisini gösteren regresyon tablosu.....	37
Tablo 4.14. QT üzerinde parathormonun etkisini gösteren regresyon tablosu.....	38

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çalışmamızda 25(OH)D seviyeleri ile EKG’de atriyal ve ventriküler aritmi öngörmede kullanılabilecek parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

YÖNTEM: Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi’ne 01.10.2021-01.11.2022 tarihleri arasında başvuran akut ve kronik herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, serum 25(OH)D seviyeleri bakılmış 153 sağlıklı çocuğa EKG çekildi. EKG’lerde kalp hızı, Pw, Pmax, Pmin, Pdis, QRS, QTmax, QTmin, QT, QTdis, QTcmax, QTcmin, QTc, QTcdis, Tp-e max, Tp-e min, Tp-e, Tp-edis, Tp-e/QT, Tpe/QTc parametreleri hesaplandı. Serum 25(OH)D seviyeleri ve EKG parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen çocukların 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olanlar 85 tane, 20 ng/ml üzerinde olanlar 65 tane idi. Kızlarda D vitamin seviyeleri erkeklere göre anlamlı olarak düşüktü. Vitamin D düzeyleri eksik ve yetersiz olan grupların Pmax, Pw, Pdis, QTmax, QTc, QTcdis, Tp-e, Tp-edis, Tp-e/QT, Tpe/QTc parametreleri yeterlilik olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. D vitamin düzeyleriyle Pw, QTdis, QTcmax parametreleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttu. Parathormonun yükselmesinin QT parametresinde, 25(OH)D’nin azalmasının Pw ve QTcmax parametrelerinde uzamada bağımsız risk faktörü oldukları bulunmuştur.

SONUÇ: Çalışmamızda D vitamin eksikliği ve yetersizliğinin atriyal ve ventriküler aritmi öngörmede kullanılan parametrelerde artışa neden olabileceği bulunmuştur. Yine de serum D vitamini düzeylerinin hangi değerlerinin kardiyovasküler sistem için koruyucu olabileceğini göstermek için daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, EKG parametreleri, aritmi

ABSTRACT

Evaluation Of The Relationship Between Vitamin D Levels And Electrocardiography Parameters In Children

AIM: In our study, we evaluated the relationship between serum 25(OH)D levels and parameters that can be used to predict atrial and ventricular arrhythmias in ECG.

MATERIALS AND METHODS: ECG was taken from 153 healthy children who applied to Sakarya Training and Research Hospital between 01.10.2021 and 01.11.2022, who had no history of acute or chronic disease and whose serum 25(OH)D levels were checked. Heart rate in ECGs, Pw, Pmax, Pmin, Pdis, QRS, QTmax, QTmin, QT, QTdis, QTcmax, QTcmin, QTc, QTcdis, Tp-e max, Tp-e min, Tp-e, Tp-edis, Tp-e/QT, Tpe/QTc parameters were calculated. The relationship between serum 25(OH)D levels and ECG parameters was evaluated.

RESULTS: Of the children included in the study; there were 85 children with 25(OH)D levels below 20 ng/ml, and 65 children above 20 ng/ml. Vitamin D levels in girls were significantly lower than in boys. The Pmax, Pw, Pdis, QTmax, QTc, QTcdis, Tp-e, Tp-edis, Tp-e/QT, Tpe/QTc parameters of the group with low vitamin D levels were significantly higher than the group with normal vitamin D levels. There was a negative correlation between vitamin D levels and Pw, QTdis and QTcmax parameters. It was found that increased parathormone was an independent risk factor for prolongation of QT parameter, and decreased 25(OH)D was an independent risk factor for prolongation of Pw and QTcmax parameters.

CONCLUSION: Our study found that vitamin D deficiency and insufficiency may cause an increase in the parameters used to predict atrial and ventricular arrhythmias. However, more studies are needed to show which serum vitamin D levels values may be protective for the cardiovascular system.

Keywords: Vitamin D, ECG parameters, arrhythmia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin gelişen dünyada hem çocukları hem de erişkinleri etkileyebilen önemli bir sağlık sorunu olduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliği ile çocukluk çağı dış hastalıkları, preeklampsi, diyabet, otoimmün hastalıklar, bazı bulaşıcı hastalıklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, bazı kanserler ve nörolojik bozukluklar gibi akuttan kroniğe birçok hastalık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Holick, 2017). D vitamininin organizmadaki asıl görevi kemik mineralizasyonu için önemli olan kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesidir. Ancak kardiyomiyosit gibi farklı hücrelerde de vitamin D reseptörü (VDR) mevcuttur ve bu reseptörler sayesinde D vitamini, endotel fonksiyonlarını düzenleyerek, aterojenik T lenfositleri baskılayarak ve damar düz kas hücre çoğalmasını engelleyerek kardiyovasküler sistemi korur (Bekdas, 2021). D vitamini eksikliğinin; koroner arter hastalığı, tansiyon yüksekliği, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalıklar gibi kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği sayısız çalışmada gösterilmiştir. D vitamini eksikliği ayrıca ölümcül kardiyak aritmi ve ani kardiyak ölüme neden olabilecek iyonik kanal bozuklukları ve otonomik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Bagrul ve Atik, 2019).

Aritmi kalbin atış hızı veya ritim düzeninde bir bozukluğu ifade eder. Geçici veya sürekli, doğuştan veya kazanılmış olabilirler veya toksin ya da ilaçlardan kaynaklanabilirler. Konjenital kalp hastalığının (KKH) belirli formlarıyla ilişkili, KKH'nin cerrahi onarımının bir komplikasyonu, belirli genetik nedenlerin bir sonucu olabilirler veya anne bağ dokusu hastalığında olduğu gibi fetal inflamasyondan kaynaklanabilirler. Yavaş veya hızlı aritmiler, kalp debisinin aniden azalmasına, ventriküler fibrilasyon gibi daha tehlikeli bir aritmeye dönüşmesine veya sürekli olması durumunda kardiyomiyopatiye yol açabilecek anormalliklerdir. Aritmiler çeşitli klinik tablolarla karşımıza gelebilir veya ani ölüme neden olabilir. Bir hastada aritmi olduğunda, belirli bir ritmin ciddi semptomlara yol açıp açmayacağının veya hayatı tehdit eden bir duruma dönüşüp dönüşmeyeceğinin belirlenmesi önemlidir (Dalal ve Van Hare, 2019). Bu nedenlerle ritim düzensizliklerine yatkınlığı önceden belirleyebilmek ve gerekli koruyucu tedavileri veya takipleri yapmak gerekmektedir.

Kalbin ileti sistemi klinikte elektrokardiyografi kullanılarak değerlendirilmektedir. Elektrokardiyografide (EKG) tanımlanan ventriküler repolarizasyon parametreleri malign ventriküler aritmiye yatkınlığı öngörmekte kullanılır. QT aralığı (QT), QT dispersiyonu (QTdis), corrected QT (QTc), QTc dispersiyonu (QTcdis) en sık kullanılan parametrelerdir. Yeni alışmalar ventriküler repolarizasyonunun transmural dağılımını gösteren; Tpeak-to-Tend (Tp-e), Tp-e dispersiyonu (Tp-edis) ve Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranlarının ventriküler repolarizasyon parametreleri olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Bagrul ve Atik, 2019; Kors ve ark., 2008). Yine EKG’de tanımlanan P dalga süresi (Pw), maksimum P dalga süresi (Pmax) ile P dalga dispersiyonu (Pdis) intraatriyal ve interatriyal iletim süresi ile sinüs uyarılarının homojen yayılımını yansıtan parametrelerdir (Pérez - Riera ve ark., 2016).

Bu çalışmada sağlıklı ocukların; D vitamini düzeylerinin atriyal ve ventriküler aritmiye yatkınlığı öngörmekte kullanılan EKG parametreleri üzerine olan etkisini değerlendirdik. Amacımız ocuklarda D vitamini eksikliğinin aritmiye yatkınlık ile ilişkisi var ise bunu tespit edebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

D vitamini; ciltte ultraviyole güneş ışını maruziyeti sonrası enzimatik olmayan bir şekilde sentezlenen veya gıda kaynaklarından emilen steroid yapıda bir prohormondur. Karaciğer ve böbrekte sitokrom p450 enzimleri ile metabolize edilir. D vitamini kemik döngüsünün devamının sağlanması için kan kalsiyum ve fosfor seviyelerinin düzenlenmesinde görevlidir. Kemik metabolizmasındaki klasik görevlerine ek olarak D vitamininin; bağışıklık sistemi, kardiyovasküler hastalıklar, dermatolojik problemler, bazı kanserler, diyabet ve nörolojik bozukluklar dahil birçok hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir (Rai ve Agrawal, 2017). D vitamini eksikliği ve ilişkili sağlık sorunları 20. yüzyıla girerken kuzey Avrupa'nın sanayileşmesi ile ortaya çıkmaya başlamıştır. Yaşamın kapalı ortamlarda yoğunlaşması aynı zamanda hava kirliliğinin de etkisiyle güneş ışını maruziyeti azalmış ve bu dönemde çocukların %80-90'ında raşitizm belirlenmiştir. Bu dönemde raşitik çocukların güneş ışını maruziyeti sonrası radyolojik bulgularının düzeldiği gözlenmiştir. Ailelere çocukların güneşe maruz kalmalarını sağlayacak yönergeler düzenlenmiş ayrıca besin maddelerinin D vitamini ile desteklenmesi gündeme gelmiştir. 1950'li yıllarda ise İngiltere'de hiperkalsemilerin olması nedeniyle Avrupa'da D vitamini ile desteklenmiş süt ürünleri yasaklanmıştır (Holick, 2008). Literatürde vitamin D durumu; ülkeler arasında, hatta aynı ülkenin bölgeleri arasında farklılık göstermektedir. Dünya genelinde D vitamini eksikliği olan insan sayısının 1 milyar olduğu tahmin ediliyor (Lips, 2007). Lips ve ark. yaptığı bir çalışmada; Kuzey Avrupa'da nüfusun %20'sinden azında, Batı, Güney ve Doğu Avrupa'da %30-60'ında ve Orta Doğu ülkelerinde %80'e varan oranlarda D vitamin eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (Lips ve ark., 2019). D vitamini eksikliğinin önemli olabilecek yaygınlıkta görülmesi ve çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmesi, bu vitamin üzerinde yapılan çalışmaların artmasına neden olmuştur.

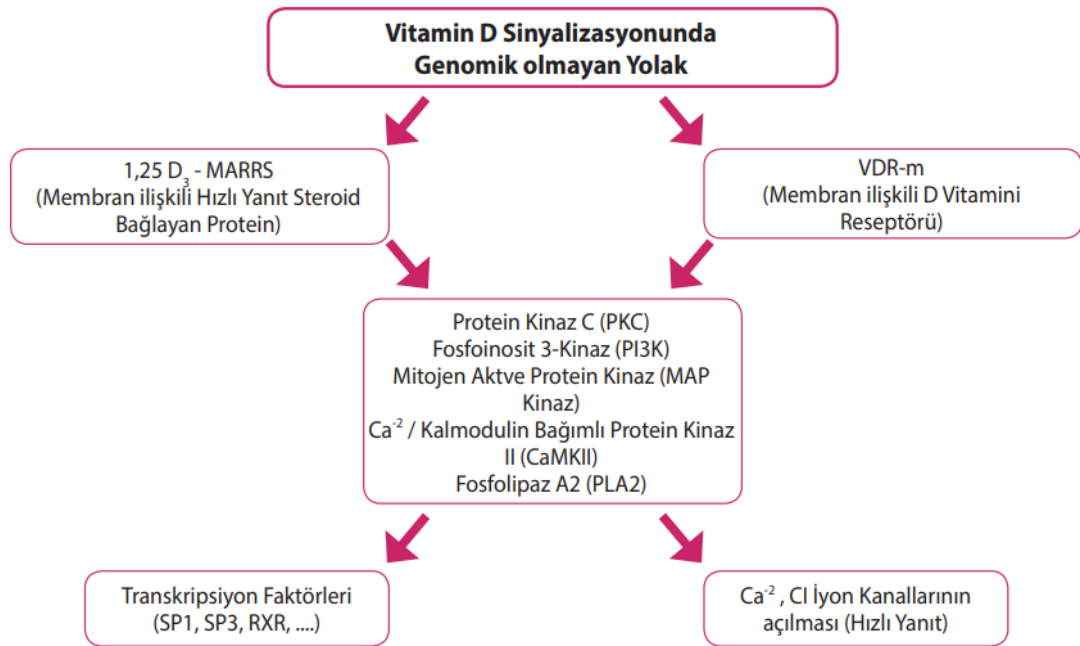
2.1.1. D vitamin metabolizması

İki ana izoformu D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol) olan D vitamini bir ön hormondur. D3 vitamini deride kolesterolün ilk öncüsü olan 7-dehidrokolesterolde sentezlenir ve morina balığı karaciğeri yağı gibi besinlerden

alınabilir. Güneş ışığına maruz kalındığında, 290 ile 315 nm arasındaki dalga boylarına sahip ozon tabakasından geçebilen ultraviyole B (UVB) radyasyonunun, 7-dehidrokolesteroldeki çift bağlar tarafından emilmesi ile previtamin D3 oluşur. Previtamin D3 plazma zarı içindeki yağ asidi yan zincirleri ile polar baş grupları arasında yer alır ve D3 vitamini oluşturmak üzere üç çift bağı yeniden düzenlenir. D3 vitamini bir kez oluştuğunda, plazma zarı ile uyumsuz hale gelir. Bu sebeple hızlıca hücre dışına atılır. D2 vitamini (ergokalsiferol) ise mayalarda, mantarlarda ve bazı bitkilerde UVB radyasyonu ile ergosterolden sentezlenir. Mantarlar gibi bitki kaynaklı besinlerle diyet ile alınabilir. Deride sentezlenen ya da diyetle alınan D vitamini izoformları vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) tarafından karaciğere taşınır (Holick, 2008; Joen ve Shin, 2018). Vitamin D3 ve D2'nin eş değer güçte olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen serum 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] seviyelerini yükseltmede vitamin D3'ün vitamin D2'den daha güçlü olduğunu bildiren biriken kanıtlar mevcuttur (Latic ve Erben, 2020). Karaciğerde her iki izoform 25-hidroksilaz (CYP27A1 ve CYP2R1 enzimlerinin katalize ettiği) tarafından 25(OH)D (kalsidiol)'ye tebdil edilir. 25(OH)D3 ve 25(OH)D2'yi ifade etmek için 25(OH)D terimi kullanılır. Oluşan 25(OH)D kanda VDBP ile bağlanarak böbrek proksimal tubulüne taşınır. Burada 25(OH)D 1 α -hidroksilaz (CYP27B1 enziminin katalize ettiği) tarafından 1 α , 25-dihidroksivitamin D [1 α 25(OH)₂D, kalsitriol]'ye dönüşür. Kalsitriol vitamin D'nin en aktif formudur. Dolaşıma katılan kalsitriol yine VDBP ile bağlanıp hedef dokularına (böbrek, barsak ve kemik) taşınır. CYP27B1 enzimini kodlayan mutasyonlar kalsitriol eksikliğinde görülen D vitamin bağımlı raşitizm tip I'e neden olur. Kalsidiol ve kalsitriol düzeyleri D vitamini inaktive edici enzim olan 24-hidroksilaz ile düzenlenir (Joen ve Shin, 2018).

Kalsitriol hedef dokularda genomik ve genomik olmayan yolları başlatmak üzere VDR'ye bağlanır. Genomik olmayan yolak hızlıdır ve kalsitriolün hücre zarında bulunan VDR'ye bağlanmasıyla başlar. Organizmada tüm dokularda eksprese olan bu VDR; D vitamininin iskelet sistemi dışındaki etkilerinden sorumludur. Kalsitriol VDR'ye bağlandıktan sonra ikincil sinyal yollarını aktive (fosfolipaz C, protein kinaz C, fosfolipaz A2, mitojenle aktive olmuş protein kinaz) eder. Bu yollar sonucunda bazı transkripsiyonel faktörlerin etkin hale gelmesiyle genomik düzenlenme ya da hücre membranındaki iyon (kalsiyum, klor) kanallarında aktifleşme

meydana gelir (Mizwicki ve Norman, 2009). Genomik olmayan yolak daha çok pankreas β hücreleri, damar düz kasları, kalp kası, monositler, bağırsak hücrelerinde aktiftir. Genomik yol daha uzun zamanda gerçekleşir. Kalsitriolün hücre zarından geçip sitozolik VDR'ye bağlanmasıyla başlar. Ardından kalsitriol-VDR birleşimi retinoid-X reseptörü (RXR)'ne bağlanır. Oluşan üçlü birleşim D vitaminine duyarlı elementler olarak tanımlanan DNA bölgelerine bağlanır. Bağlı bulunduğu genin fonksiyonel protein üretimini aktive veya inhibe eder. Genomik ve genomik olmayan yolaklar birbirini tamamlayıcı niteliktedir. Aktif D vitamini 300'den fazla gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde görev alarak; hücre çoğalması ve farklılaşmasını, kardiyovasküler sistemin düzenlenmesini, kanser hücrelerinin çoğalmasının durdurulmasını, immun sistemin düzenlenmesini ve oksidatif stresin kontrolünü sağlar (Dal ve İşlekel, 2019; Özdemir ve Karavaizoğlu, 2018).



Şekil 2.1. D vitamininin genomik olmayan yolak ile etki mekanizması (Dal ve İşlekel, 2019'dan kullanılmıştır)

2.1.2. D vitamininin iskelet sistemine ve kemik doku üzerine etkileri

D vitamininin temel görevi kemik minarel matriksinin uygun oluşumu için barsak kalsiyum ve fosfor emilimini düzenlemektir (Khazai ve ark, 2008). Kalsiyumun barsaklardan emiliminin büyük kısmı duodenumda gerçekleşir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ etkin D vitamini metaboliti olup, bağırsakta özellikle hipokalsemik durumlarda kalsiyum hemostazı için önemli olan kalsiyum emilimini artırır. Kalsiyumun transsellüler, parasellüler, difüzyonel emilim yolları vardır ve hepsinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzenlenmede görevlidir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ barsak epitel hücre apikal membranda bulunan kalsiyum kanalı TRPV6 ve kalsiyumu apikal membrandan bazolateral membrana taşıyan kalbindin D9K ekspresyonunu artırır ve transsellüler taşınmayı düzenler. Aynı zamanda claudin 2, claudin 12, chaderin 17, aquaporin 8 gibi proteinlerin gen ekspresyonunu artırarak özellikle jejunum ve ileumda kalsiyumun pasif, difüzyonel ve parasellüler taşınımını düzenler (Goldzman, 2018).

Vücuttaki toplam kalsiyumunun %99'luk kısmı kemiklerde, %1'lik az bir kısmı ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır. Kalsiyum homeostazisinin düzenlenmesinde ekstrasellüler sıvıda bulunan kalsiyum rol oynar. Ekstrasellüler sıvıda bulunan kalsiyumdan; fosfat ve sitrat iyonları ile birleşmiş olanlar (%10) ve iyonize (%50) olanlar glomerüler filtrasyona geçebilirken proteine bağlı (%40) kısım geçemez. Glomerüler filtrasyona geçen kalsiyumun büyük bir kısmı proksimal tubul (%70), Henle kulpu (%20) ve distal tubul (%8)'dan geri emilir. Proksimal tubul ve Henle kulpundan gerçekleşen geri emilimin büyük çoğunluğu pasif geçişle olur. Kalsiyumun parathormon, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, kalsitonin gibi hormonal geri emiliminin düzenlenmesi distal tubulusta gerçekleşir (Şimşek ve Kocabay, 2001).

Serum kalsiyumu azaldığında böbreklerden $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye tebdil edilmesi ve paratiroid bezinden parathormon salınımı uyarılır. Parathormon yükselince idrarla fosfor atılımını ve $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye tebdil edilmesini artırır. Aynı zamanda parathormon ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kan kalsiyumunu yükseltmek için kemikten kalsiyum rezorbsiyonuna neden olur. Etkin D vitamini, kemik dokusunda mevcut osteoblastlardaki VDR'ye bağlanıp RANKL proteinin sentezini artırır. Bu protein preosteoklastlardan olgun osteoklastların oluşmasını sağlar. Olgunlaşan osteoklastlar, çeşitli hidrolitik enzimler aracılığıyla kemik matriksinden kalsiyum ve

diğer minerallerin çözölümünü sağlar. Kanda yükselen 1,25(OH)₂D ile bağırsaklardan kalsiyum emilimi artar ve kemiklerden FGF23 salınımı artar. Artan FGF3 idrarla fosfor atılımını artırır ayrıca 25(OH)D'nin 1,25(OH)₂D'ye tebdil edilmesini azaltır. Kan kalsiyumu artıp normal seviyeye geldiğinde 1,25(OH)₂D ve parathormon azalır. 24 hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamin formları inaktif formlara dönüştürölür (Goldzman, 2018).

2.1.3. D vitamininin kemik metobolizması dışındaki etkileri

Vücuttaki hemen hemen her doku ve organda VDR reseptörü olduğu artık bilinmektedir. Çalışmalar 200 den fazla genin 1,25(OH)₂D'nin VDR üzerine etkilerini doğrudan ya da dolaylı olarak düzenlediğini göstermiştir. Ayrıca birçok doku ve hücrede CYP27B1 enzimi ile 25(OH)D'nin 1,25(OH)₂D'ye dönüşebildiğini gösterilmiştir. Damar düz kas hücreleri, barsak hücreleri, monositler, B lenfositler, dendritik hücreler ve diğer birçok hücrede CYP27B1 enzimi bulunmaktadır. Özellikle kandaki 25(OH)D seviyelerinin 30 ng/mL'nin üzerindeki değerlerde vücuttaki çoğu doku ve hücreye 1,25(OH)₂D'nin üretimine izin verecek kadar yeterli substrat sağladığını öne sürölümüştür (Holick, 2008; Savastio ve ark., 2020). 1,25(OH)₂D birçok dokuda sentezlenebilir fakat dolaşıma bazı durumlar (kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, gebelik, tüberküloz) dışında katılmaz. Sentezlendiğini dokuda otokrin ve parakrin etki gösterir (Morris, 2005). Bu parakrin ve otokrin etkilerle hücre düzeyinde çoğalmanın inhibisyonu, farklılaşmanın sürdürölmesi ve immün sistemin düzenlenmesi gibi etkilerini gerçekleştirir (Jones ve Twomey, 2008).

2.1.3.1. D vitamininin doğal bağışıklık üzerine etkileri

D vitamini doğal ile kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerinde önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Hem VDR hem de metabolize edici enzimler; monositlerin, dendritik hücrelerin, makrofajların, lenfositlerin dahil olduğu çeşitli tipte immün hücreler tarafından eksprese edilir. Enfeksiyon varlığında enflamatuvar sitokinlere maruz kalma ile indüklenen aktive edilmiş makrofajlar ve monositler, 25(OH)D'yi 1,25(OH)₂D'ye dönüştüren CYP27B1'i güçlü bir şekilde eksprese eder. Ardından otokrin etki ile 1,25(OH)₂D, bakteri ve mantarları ortadan kaldırmak için mikrobiyal zarlara bağlanan katelisidinlerin üretimini tetikleyen VDR-RXR sinyali yolunu aktifleştirir. Bu etki özellikle

tüberküloz, sarkoidoz, lenfomalar gibi granüloamatöz enflamasyonda önemlidir. Katelisin ayrıca viral zarfları bozarak ve konakçı hedef hücrelerinin canlılığını değiştirerek birçok solunum yolu virusuna karşı savunmada görev alır. 1,25(OH)₂D'nin monositler üzerindeki toll benzeri reseptörlerin ekspresyonunu baskıladığı ve IL-2, IL-6 ve IL-17 gibi bazı enflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği de gösterilmiştir. Kalsitriol, antijen sunan hücrelerin farklılaşmasına müdahale ile daha tolerojenik olmasını teşvik ederek ve majör histokompatibilite kompleksi sınıf II ve hücre yüzeyindeki diğer benzer moleküllerin ekspresyonunu azaltarak işlev görür. Bu durum antijen sunumunda ve interlökin-12 (IL-12) yapımında azalmaya ve ağırlıklı olarak inhibisyon etkisi olan IL-10'un üretilmesinde artışa neden olur. D vitamini dendritik hücre aktivitesini etkileyebilir, dendritik hücrelere monosit farklılaşmasını inhibe edebilir ve IL-12 üretimini azaltabilir. Enflamasyon için önemli olan endotel fonksiyonunu ve vasküler geçirgenliğin düzenlenmesinde de kalsitriol önemlidir (Charoenngam ve Holick, 2020; Sîrbe ve ark., 2020).

2.1.3.2. D vitamininin kazanılmış bağışıklık sistemi üzerine etkileri

Kazanılmış bağışıklık; T ve B lenfositlerinin, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından kendilerine sunulan antijenin kaynağıyla spesifik olarak mücadele etmek için sitokinler ve immünoglobülinler üreterek oluşturdukları tepkidir. D vitamininin kazanılmış bağışıklık sistemi üzerine etkisi inhibe edici yöndedir (Bikle, 2009). D vitamini B hücresi farklılaşmasını ve immünoglobulin üretimini ayrıca T hücresi proliferasyonunu baskılar. TH1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α) ve TH17 (IL-17, IL-21) sitokinlerinin ekspresyonunu baskımlarken TH2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) sitokinlerinin ekspresyonunu indükleyerek TH1 ve TH17'den TH2 immün profiline geçişi destekler. Bu etkiler, antiinflatuar sitokinlerin üretiminin artmasıyla birlikte inflamatuvar sitokinlerin üretilmesinin azalmasına neden olur. Bu proinflatuar süreçlerin baskılanmasının D vitamininin otoimmün hastalıklara karşı koruyucu etkiler gösterebilmesinin açıklamalarından biri olduğuna inanılıyor (Aranow, 2011).

2.1.3.3. D vitaminini ve enfeksiyon hastalıkları

D vitamini ile enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişki antibiyotikler bulunmadan evvel tüberkülozlu hastaların güneş ışığıyla temaslarının artırılması ve ciddi D vitamini içeriği olan morina balığı karaciğerinin bu hastalarda kullanılması ile başlar.

Çoğunlukla yapılan çalışmalar solunum yolları ilişkili enfeksiyonlar üzerinedir. Çocukluk yaş grubunda kış aylarında viral enfeksiyon geçirme sıklığı artar. Kış aylarında ciltte yeterince sentezlenemeyen ve takviyelerinin de yetersiz olduğu çocuklarda D vitamin eksikliğinin viral enfeksiyon geçirmeye yatkınlık oluşturduğu düşünülüyor. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı yeterli vitamin D düzeyinin; solunum yolları ile ilişkili enfeksiyonlara karşı koruyucu rolünün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda özellikle dikkat çekici olan daha nutrisyonel riketsin bulgularının ortaya çıkmadığı dönemde enfeksiyonlara yatkınlığın başlamasıdır. Bu sebeple hastane yatışı gerektiren enfeksiyonlarda ağır D vitamin eksikliği değil de D vitamin yetersizliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Esposito ve Lelli, 2015).

Çayır ve ark. serum kalsitriol düzeylerinin; akut otitis medya tanısı konan çocuklarda akut otitis medya olmayan çocuklara kıyas edildiğinde daha düşük olduğu kanaatine varmışlardır. Bu çalışma vitamin D eksikliğinin akut otitis medyada risk faktörü olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Çayır ve ark, 2014). Wayse ve ark. Hindistan'da 5 yaş altı 150 çocukla yaptıkları çalışmada, henüz belirti göstermemiş D vitamini eksikliği olan ve ilk 4 ayda D vitamin takviyesi olmaksızın, yalnız anne sütü ile beslenen çocuklarda alt solunum yolu ile ilişkili enfeksiyonlar için risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir (Wayse ve ark., 2004).

2.1.3.4. D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi

Vitamin D reseptörü ve 1α -hidroksilazın tanımlandığı bir diğer sistem de kardiyovasküler sistemdir. Kardiyovasküler sistemde VDR ilk olarak 1986'da Walters ve ark. tarafından sıçanların kalbinde gösterilmiştir (Walters ve ark, 1986). VDR'nin ve 1α -hidroksilazın damar düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kalp kasının hücreleri ve fibroblastlarda bulunduğu bilinmektedir (Latic ve Erden, 2020). Kardiyovasküler hastalık riskinde artma; D vitamini eksikliği ile beraber artan inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler ile ilişkilidir. Sonuç olarak oksidatif stres artar, kollojen kaybı ve fibrozis olur. Tüm bu biriken etkiler kardiyomiyopati, kardiyak hipertrofi, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyak fibroz ve ritim anormallikleri gibi hastalıklarda artmış riske neden olabilir. Ayrıca artmış inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler; endotel ve damar düz kas hücre disfonksiyonu yapar. Bu durum ateroskleroz,

anevrizmalar, damar duvarı kalsifikasyonları ve hipertansiyon gibi vasküler hastalık risklerinde artmaya neden olabilir (Rai ve Agrawal, 2017).

Dilate kardiyomiyopati idiyopatiktir fakat vitamin D eksikliğine bağlı hipokalsemi özellikle çocukluk çağında geri döndürülebilir bir dilate kardiyomiyopati nedenidir. Miyokard kasılmasında kalsiyumun önemli bir işlevi vardır. Kardiyomiyositlerde VDR haricinde kalsitriol bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein vardır ve kalsitriol L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal uyarımında görevlidir. Hipokalsemi miyokard kasılmasında azalmaya ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir (Polat ve ark., 2015).

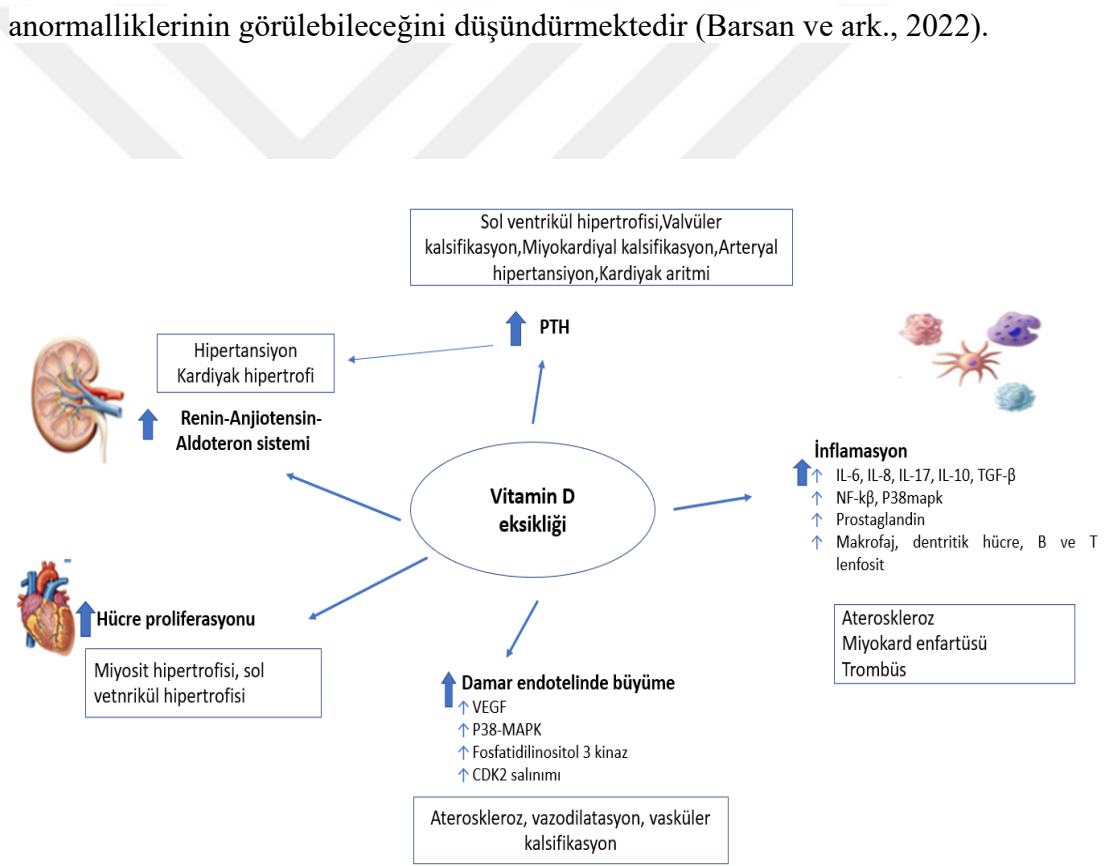
Miyokard enfarktüsü için önemli risk faktörleri olan hiperlipideminin ve aterosklerozun D vitamini ile ilişkisi dikkat çekicidir. D vitamininin total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), homosistein, trigliserid seviyeleri ile negatif ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile pozitif bir ilişkisi vardır. D vitamini eksikliğinde artan enflamasyonla ateroskleroz, trombüs ve emboli oluşumunda kolaylaşma olabilir. Ayrıca D vitamini düzeyleri yağ dokusunda artma, insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkilidir. Yapılan çalışmalar özellikle yetişkinlerde önemli bir hastalık ve ölüm nedenleri arasında olan miyokart enfarktüsünün D vitamini eksikliğiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Glueck ve ark., 2016).

Kan basıncı, kan hacmi ve elektrolit hemostazında görevli renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ile D vitamini arasında klinik ve epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Çalışmalar D vitamininin renin biyosentezini baskıladığını göstermiştir (Li ve ark., 2004). D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilen ateroskleroza yatkınlık, endotel ve damar düz kas işlev bozukluğu, hiperlipidemi, renin sentezinde artma, metabolik hastalığa yatkınlık, insülin direnci, gibi risk faktörleri hipertansiyona yatkınlıkla ilişkilendirilebilir (Rai ve Agrawal, 2017).

Düşük D vitamini düzeyleriyle ilişkilendirilen artmış renin-anjiyotensin- aldosteron aktivitesi ve artan aldosteronla ilişkili hipokaleminin ventriküler aritmiye yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (Forman ve ark., 2007). D vitamin düşüklüğü ve hipokalsemiyle ilişkili olabilen parathormon yüksekliğinin de kardiyovasküler sistem üzerine etkileri mevcuttur. Yüksek parathormon seviyelerinin akut faz reaktanlarında artma, insülin direnci, kilo alımı, tansiyon yüksekliği ve sol ventrikül aşırı büyümesi

gibi kardiyak fonksiyonlar üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. Parathormonun bu kardiyak etkilerinin G proteinine bağlı reseptörlerin aracılığı ile fosfolipaz C'yi aktive etmesiyle mümkün olabileceği düşünülmüştür. Çünkü yapılan hayvan deneyleri katekolaminler, anjiyotensin II ve endotelinin fosfolipaz C'nin aktivasyonu ile iskemik miyokard için aritmojenik olduğunu göstermiştir (McCarty ve ark., 2009).

D vitamini seviyeleri ile ventriküler repolarizasyon anormalliğinin göstergesi olan EKG parametrelerinin değerlendirildiği birçok çalışma vardır. Çalışmaların az bir kısmı çocuklar ile yapılmıştır. Bu çalışmalar QT, QTc, QTdis, QTdis gibi parametrelerin düşük D vitamini düzeylerinde artma göstermesi, D vitamini eksikliğinde ani kardiyak ölümle de ilişkili olabilen ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin görülebileceğini düşündürmektedir (Barsan ve ark., 2022).



Şekil 2.2. D vitamin eksikliğinde kardiyovasküler sistem üzerinde meydana gelen etkiler (Savastio ve ark., 2020'den değiştirilerek kullanılmıştır).

2.1.4. D vitamin durumunun belirlenmesi

Kanda D vitamini seviyelerinin tespiti için 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D gibi D vitamini metabolitleri kullanılabilir. D vitamininin etkin formu 1,25(OH)₂D olmasına karşın yarı ömrünün kısa oluşu ve barsak kalsiyum emilimindeki ufak değişimlerde parathormon etkisi ile kan düzeyinin hızlıca artabilmesi nedeniyle bazı klinik tablolar dışında kullanılmaz. 1,25(OH)₂D seviyesi vitamin D eksikliği dahi olsa normal bazen de yüksek çıkabilir. 25(OH)D'nin yarılanma süresi ise 2-3 haftadır ve D vitamini kan düzeyi tayini için ana parametredir (Holick,2009). 25(OH)D'nin olması gereken normal değerlerinin belirlenmesi için çok sayıda çalışma olup farklı değerler ile farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Kemik mineralizasyonu için gerekli serum 25(OH)D seviyesinin normal değerlerini tanımlamada parathormon yükselmesine yol açmayan 25(OH)D düzeyleri kullanılması gerektiği görüşü mevcuttur. 2013 yılında Atapattu ve Högler bu değeri 13,6 ng/ml olarak tespit etmişlerdir (Atapattu ve Högler, 2013). 2017'de yapılan son çalışmada ise Kang ve ark.'ları serum PTH maksimum baskılanması için gerekli 25(OH)D düzeyini 18 ng/ml olarak tespit etmişlerdir (Kang ve ark., 2017). Kemik metabolizması ile kan kalsiyum ve fosfor dengesi için gerekli olan vitamin D düzeyleriyle ilgili daha çok ortak görüşler olmasına karşın örneğin immunolojik etkiler için değerin kaç olması gerektiği konusu daha tartışmalıdır. D vitamini durumunun kültürel, etnik, coğrafik farklılıklar göstermesi de standarizasyonunu zorlaştırmaktadır (Bivona ve ark., 2017). Pediatrik Endokrin Derneği ve 2016 global uzlaşma tavsiyeleri ile çocuklardaki 25(OH)D için kan düzeyleri dört kategoriye ayrılmıştır. 12 ng/ml altındaki değerler eksiklik, 12 ng/ml ile 20 ng/ml arasındaki değerler yetersizlik, 20 ng/ml ile 100 ng/ml arasındaki olan değerler normal ve 100 ng/ml üzerindeki değerler de toksik olarak kabul edilmektedir (Munns ve ark., 2016).

2.1.5. D vitamini ihtiyacı

Çocuklarda yeterli kemik sağlığı ve mineralizasyonu için gerekli günlük D vitamini ihtiyaçları yaş gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. Günlük olarak 1 yaşın altındaki çocuklarda 400 IU (10 µg), 1 yaş üzerindeki çocuklarda ise 600 IU (15 µg) vitamin D desteği gerekmektedir. 25(OH)D seviyesini 30 ng/ml'den yukarı çıkarmak için ise günlük 1000 IU vitamin D gereklidir. Fakat çocuklarda D vitamini yüksek

değerlerinin iskelet dışı sistemler ile ilgili etkinliği kanıtlanmadığından hedeflenen kan 25(OH)D seviyesi 30 ng/ml olmamalıdır. Herhangi bir yaşta sağlıklı çocukta D vitamini düzey kontrolü önerilmemektedir (Misra ve ark., 2008; Munns ve ark., 2015). Bazı durumlarda da günlük D vitamin ihtiyacı artabilmektedir. Glukokortikoidler, antikonvülzanlar, katekonazol, AIDS’de kullanılan bazı antiviraller gibi ilaç kullananlarda, obezitesi olan çocuk ve yetişkinlerde günlük D vitamini desteği normalin 2 veya 3 katı kadar olmalıdır. Gebelik de günlük D vitamin ihtiyacın arttığı diğer bir durumdur. Gebelikte günlük ihtiyacın karşılanması için 1200 IU vitamin D desteği gerekmektedir. Hem D2 vitamini hem de D3 vitamini günlük ihtiyaç için kullanılabilir (Holick,2011). Bu iki D vitamini izoformu takviyeleri arasında fark olup olmadığı kesin değildir. Tripkoviç ve ark. 2012’de yaptıkları metaanaliz çalışmada D3 vitamininin kan 25(OH)D düzeyini artırmada daha etkin olduğunu raporlamıştır (Tripkoviç ve ark., 2012). Ülkemizde 2005 tarihi itibariyle yenidoğan tüm bebeklere 400 IU vitamin D takviyesi ücretsiz sağlanmaya başlanmıştır. Birinci basamak sağlık kuruluşları tarafından takibi yapılmaktadır.

2.1.6. D vitamin eksikliği nedenleri

D vitamini eksikliğinin temel sebebi; derinin güneş ile maruziyet miktarının az olması veya maruziyet olsa dahi deride çeşitli sebeplerden dolayı yeteri kadar D vitamini sentezlenememesidir. UVB’ye maruz kalan deride D vitamin sentezi rakım, günün saati, enlem, mevsim, güneş kremi kullanımı, cilt rengi ve yaş gibi faktörelere etkilendir. Mevsim, günün saati ve enlem güneş ışınlarının dünyaya geliş açısını etkiler. Daha oblik açı ile dünyaya ulaşan güneş ışınları ozon tabakasında daha uzun bir yolu kat ettiğinden daha çok soğurulur. Ayrıca daha oblik açı dünyaya birim başına daha az fotonun ulaşması demektir. Kış aylarında, 37° enlem üstündeki enlemlerde, sabahın erken vakitleri ile öğleden sonraki geç saatlerde güneş ışınları daha oblik açıyla düşer ve daha az D vitamin sentezi olur. Yaşlandıkça derideki 7-dehidrokolesterolde azalmaya paralel D vitamin sentezi azalır. Yaşı 70 olan bir bireyin bir çocukla eşit miktarda D vitamini sentezleyebilmesi için 3 kat fazla güneş ışını maruziyeti gerekmektedir. Melanin UVB’yi absorbe eden doğal güneş koruyucudur. Bu sebeple yeteri miktarda D vitamini sentezleyebilmek için koyu renkli cilde sahip insanlar güneş ışığı maruziyetine daha fazla ihtiyaç duyarlar. Güneşin ışınlarının zararlı etkilerinden korunabilmek için sık kullanılan güneş koruyucu kremler de UVB’yi

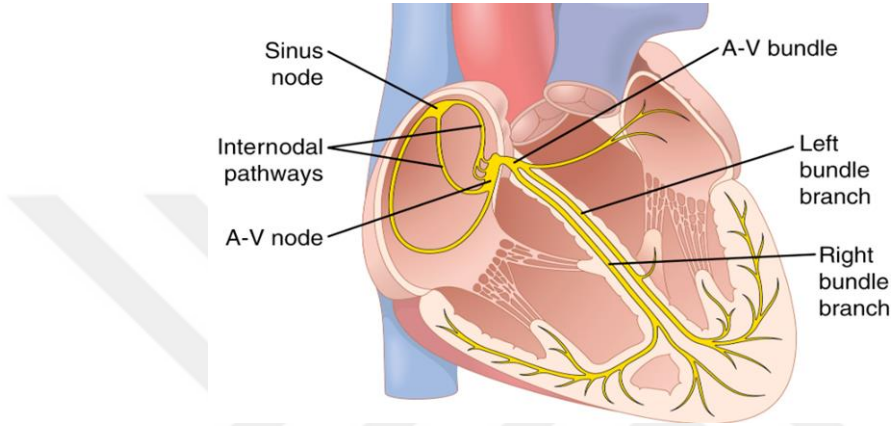
absorbe edip deride D vitamin sentezini azaltır. Güneş koruyucu faktörü 8 olan bir krem ciltte %95 oranında vitamin D sentezinde azalmaya sebep olur (Holick, 2004).

D vitamin eksikliğinin bazı diğer nedenleri; diyetle yeteri kadar alınamaması, bazı hastalıklarda yeteri kadar emilememesi, obezite, D vitamin metabolizmasında bozukluk olması şeklinde sıralanabilir. Obez kişilerde daha fazla D vitamin eksikliği görülür. D vitamininin yağ dokuda depolanması bu duruma sebep olarak gösterilmiştir. Kolestatik karaciğer hastalıkları, çölyak hastalığı, kistik fibrozis, gastrik baypas, kronik pankreatit, kısa barsak sendromu D vitamin malabsorbsiyonunun azaldığı hastalıklardır. Glikokortikoidler, antikonvülzanlar, katekonazol, antiretroviral ajanlar D vitamin katabolizmasını artırır. Kronik böbrek hastalığı, ilerlemiş karaciğer hastalıkları ile alkol kötüye kullanımı D vitamin hatalı aktivasyonuna neden olur (Pfotenauer, 2017). Kalıtsal alfa-1 hidroksilaz eksikliği, 1,25-OH vitamin D'ye son organ direnci de D vitamin eksikliği nedenleri arasındadır.

2.2. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi

Kalbin kasılmasını başlatıcı ilk uyarı sinoatriyal nodda bu bölgedeki özelleşmiş hücreler tarafından oluşturulur. Sinoatriyal nod; vena kava superiorun sağ atriyum duvarına giriş yerine yakın bölgede epikard altında yerleşmiş durumdadır. Uyarı sağ atriyumda yayılıp sol atriya ve ardından atriyoventriküler noda ulaşır. Atriyoventriküler nod sağ atriyum arka duvarda triküspit kapak hizasında bulunur. Uyarılar ventriküle iletilmeden önce atriyoventriküler nodda; ventriküler kasılma başlamadan evvel atriyumun ventriküllere kanı boşaltabilmesi için geciktirilir. Ardından sinyaller his demeti, demet dalları ve sonra da purkinje lifleri sayesinde hızlanarak ventriküle iletilir. Düzenli ventriküler kasılmayı sağlar (Hall ve Hall, 2020). Kalbin ileti ve kontraksiyon işlevini kardiyomiyositler yapar. Kontraktil hücreler total kardiyomiyositlerin %98'ini oluştururken %2'lik az bir kısmı iletkenlikte görevlidir. Ayrıca iletimde kardiyomiyositler arasındaki metabolik ve elektriksel iletişime aracılık eden boşluk bağlantı kanalları (gap junction) da önemlidir. Sinoatriyal nodda düzenli uyarı oluşturabilen pacemaker hücreler özelleşmiş kardiyomiyositlerdir ve düzenli, ritmik, uygun sayıda uyarı oluşturur. Kalbin ileti sistemi ekstrasik hormonal veya nöral sistemlerle de organizma için uygun cevabı vermeye yönelik düzenlenme mekanizmalarına sahiptir. Sempatik ve parasempatik sistemler tarafından kalp hızı ve

kardiyak kontraksiyon şiddeti gibi kardiyak işlevler düzenlenir. Sempatik sistem aktive olduğunda β_1 adrenerjik reseptörleri aktive edilerek kalbin kasılabilirliği ve kalp hızı artar. Parasempatik sistem aktive olduğunda da muskarinik M2 reseptörleri ile kalp hızı yavaşlayıp kontraktilite azalır ve sonuç olarak da kalp debisi düşer (Bhattacharyya ve Munshi, 2020; McArthur ve ark., 2015)



Şekil 2.3. Kalpte uyarının oluştuğu ve iletildiği bölgeler

2.2.1. Elektrokardiyografi (EKG)

Kardiyak hücreler tarafından üretilen ve iletilen elektriksel akımı algılayan aygıt, EKG aygıtı (elektrokardiyograf); elde edilen aktivasyon çizelgesine de elektrokardiyogram denir. Wilhelm Einthoven 1903 yılında; galvanometre (elektrik akımının şiddetini ölçebilen cihaz) kullanarak ilk kez kalbin elektriksel aktivitesini kayıt etmiştir. Standart klinik EKG dört ekstremitte, altı göğüs elektrodundan kayıt edilir. Temel prensip iki elektrot arasındaki potansiyel farkın kaydedilmesidir. EKG derivasyonları elektrotların yerleştiği konuma göre oluşmaktadır. Bipolar derivasyonlar bir pozitif ve bir de negatif elektrodun kullanılmasıyla oluşurken, unipolar derivasyonlar sadece bir pozitif elktrotdan elde edilir. Unipolar ekstremitte derivasyonlarının voltajı düşük olmasından dolayı özel olarak artırılır ve başlarında a harfi (augmented=artırılmış) kullanılır (Mirvis ve Golberger, 2004).

Tablo 2.1. EKG de elektrotların yerleştirilmesi

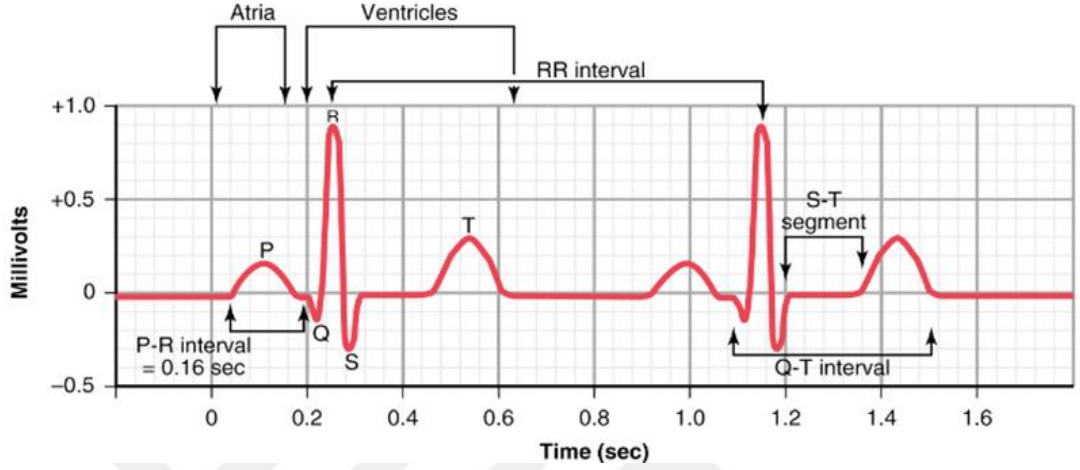
Bipolar ekstremite derivasyonları	
D I	Sol kola+Sağ kola
D II	Sol bacağa+Sağ kola
D III	Sol kola+Sol bacağa
Unipolar ekstremite derivasyonları	
aVR	Sağ kola
aVL	Sol kola
aVF	Sol bacağa
Unipolar göğüs derivasyonları	
V1	Sternumla sağ 4. interkostal aralığın kesiştiği yer
V2	Sternumla sol 4. interkostal aralığın kesiştiği yer
V3	V2 ile V4' ün orta noktasına
V4	Sol orta klaviküler çizgi ile 5. interkostal aralığın kesiştiği nokta
V5	V4 ile aynı yatay düzlemsel konumda sol ön aksiller çizgide
V6	V4 ile aynı yatay düzlemsel konumda arka aksiller çizgide

Elektrokardiyogram standardize edilmiş, üzerinde ince ve kalın çizgilerin olduğu milimetrik bir kağıttır. İnce çizgilerin arası 1 mm, kalın çizgilerin arası 5 mm dir. 1 milivoltluk (mmV) voltaj 10 mm'lik sapmaya denk gelecek şekilde ayarlanmıştır. Kağıdın cihazda ilerleme hızı genellikle 25 mm/sn'dir ve bu hızla çekilen EKG de her iki ince çizgi arası 0,04 sn, her iki kalın çizgi arası da 0,20 sn'dir. İzoelektrik hattan yukarı yerleşimli olanlar pozitif, aşağı yerleşimli olanlar negatif dalgalar olarak adlandırılır.

2.2.1.1. Elektrokardiyografi dalgaları ve parametreleri

Bir kardiyak uyarı kalpten geçtiğinde, elektrik akımı da kalpten kalbi çevreleyen bitişik dokulara yayılır. Akımın az bir kısmı ise vücut yüzeyine kadar

yayılır. Elektrotlar vücudun zıt taraflarında cilde yerleştirilirse, akımın ürettiği elektrik potansiyelleri kaydedilebilir. Kalbin ardışık iki atımını gösteren EKG şekil 1’de gösterilmiştir (Hall ve Hall, 2020).



Şekil 2.4. EKG dalgaları

P dalgası; atriyumların depolarizasyonunu gösterir. EKG’deki taban voltajında ilk sapma şeklinde gözüken dalgadır. Sinoatriyal noddan çıkan uyarılar sağ ve sol atriyum boyunca yayılır. P dalgasının erken kısımları sağ atriyum depolarizasyonu ile, orta ve son kısımları sol atriyum depolarizasyonu ile oluşur. PR aralığı, atriyal ve ventriküler depolarizasyonlar arasındaki süreyi temsil eder ve 0,12 ila 0,20 saniyedir. Atriyal repolarizasyon ise QRS kompleksi içerisinde kaybolduğundan EKG’de görülmez. P dalgası V1 haricindeki derivasyonlarda monofaziktir. Sadece V1 de bifaziktir ve sol atriyal anormallikler negatif sapmanın büyüklüğü ile değerlendirilebilir. P dalgalarının süresi çocuklarda 0,09 saniyeden ve bebeklerde 0,07 saniyeden kısadır (Park ve Salamat, 2020).

P dalga dispersiyonu (Pdis) EKG’de tanımlanan ölçü birimlerindendir ve en uzun olan P dalga süresi (Pmax) ile en kısa olan P dalga süresinin (Pmin) farkıdır ($Pdis = Pmax - Pmin$). 1998 yılında Dilaveris ve ark. eşit dağılımda olmayan bir atriyal iletimin göstergesi olarak P dalga dispersiyonunu tanımladı. İdiyopatik paroksizmal atriyal

fibrilasyonun erken öngörüsünde Pdis ve maksimum P dalga süresinin kullanılabileceğini gösterdi (Dilaveris ve ark., 1998). Atriyum miyokardında sinüs uyarılarının süreksiz ve homojen olmayan yayılımı, atriyal reentry döngülerinin başlatılmasında önemli bir rol oynar. Pmax interatriyal iletim anormalliğinin, Pdis ise homojen olmayan düzensiz atriyal iletimin göstergesidir. Her iki parametre hipertansiyon, koroner arter hastalığı, mitral darlık, dilate kardiyomiyopati, aort darlığı gibi kardiyak hastalıklarda atriyal fibrilasyonu ön görmede kullanılmıştır (Senen ve ark., 2004; Yılmaz ve Demirbag, 2005). Ayrıca genç sporcularda Pmin’de düşüşlerle ilişkili Pdis artışlar görülmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek eforlu sporla uğraşan bireylerin diğer bireylere göre atriyal fibrilasyon için daha yüksek risk taşıdıkları bilinmektedir (Puerta ve ark., 2011).

Atriyal iletim anormalliklerine çeşitli hastalıklar benzerlikler gösteren mekanizmalarla yol açabilir. Romatolojik hastalıklarda inflamasyonun artmasıyla korele P dalga parametelerinde değişiklikler gözlenir. Yükselen inflamasyon atriyum miyokardında kompleman sistemin aktivasyonu ile hücre hasarlanmasına yol açar. Hücre hasarı ve fibrozis sonrası atriyum miyokardında yeniden şekillenme meydana gelir. Sonuç olarak hücresel düzeyde zar potansiyellerinde değişimle beraber elektriksel iletimde homojenite kaybı ve düzensizlikler görülür (Okutucu ve ark., 2016).

QRS kompleksi P dalgasından sonra oluşan ve kasılma öncesi ventriküllerin depolarizasyonunu gösteren üç dalga formundan oluşur. İlk negatif olan sapmaya Q, ilk pozitif dalgaya R ve pozitif dalga sonrasındaki ilk negatif dalgaya S dalgası denir. Normal QRS genellikle bir küçük kare yani 40 msn kadardır. Yaşla birlikte kas kitlesindeki artmaya bağlı QRS süresi uzar. Geniş ve patolojik QRS ise 80 msn ve üzerindedir. Geniş QRS prematür ventriküler komplekste, wolf parkinson white sendromunda, dal bloklarında, kalp pili olan hastalarda görülür. AVF ‘de negatif QRS kompleksi özellikle atriyoventriküler septal defekt gibi kardiyak malformasyonlarda gözüken patolojidir (Evans ve ark., 2010).

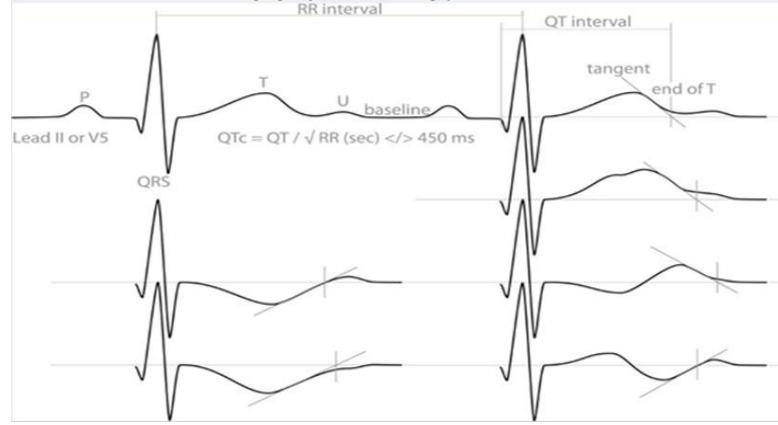
ST segmenti ventriküler depolarizasyon bittikten sonra repolarizasyon başlamadan önce oluşur. Normalde bazı patolojik durumlar dışında izoelektrik hattadır.

QRS kompleksinden sonra ventriküllerin repolarizasyonunu gösteren T dalgası gelir. T dalgası normalde yavaşça yükselip izoelektrik hatta hızlıca döner, inen kolu daha

diktir ve asimetriktir. QRS kompleksi ile paralellik göstererek QRS kompleksinin pozitif olduğu derivasyonlarda pozitifdir.

T dalgasının ardından bazen U dalgası görülebilir. U dalgasının oluşumunun tam sebebi bilinmemekle beraber purkinje liflerinin repolarizasyonunu gösterdiği düşünülmektedir (Curran ve ark., 2020).

Ventriküllerin kontraksiyonu EKG’de Q dalgasının başladığı yerden (eğer Q dalgası yoksa R dalgasının başladığı yerden) T dalgasının bittiği yere kadar olan kısımdır ve QT aralığı olarak adlandırılır. Jervell ve Lange-Nielsen 1957 yılında senkop ataklarının ve ani ölümlerin olduğu bir ailede yapısal kalp hastalığı olmadan sadece EKG’lerinde uzamış QT olduğunu saptadı. Bu tarihten sonra çeşitli ailelerde uzamış QT ile ani ölümler saptandı ve uzun QT sendromları üzerine çalışmalar yapıldı. Günümüzde artık EKG değerlendirmesi yapılırken kötü huylu aritmi ve ani kardiyak ölüm riskini değerlendirmek için QT ölçümleri yapılmaktadır. QT aralığının kalp hızı ile değişmesi nedeniyle de mutlaka düzeltilmiş QT hesaplanmalıdır. Kardiyak depolarizasyondan sorumlu ana elektrolit sodyumdur ve hücre içine hızlı geçişi sonucu gerçekleşir. Repolarizasyonda sodyumun hücre dışına çıkışı, kalsiyumun yavaş hücre içi girişi ve potasyumun hücre dış yüzeyine çıkışı sorumludur. Bu iyon kanalları çeşitli nedenler (iyon kanallarını kodlayan genlerde mutasyonlar, ilaçlar, elektrolit bozuklukları gibi) ile fonksiyon kaybına veya kazanımına uğrar ise ventriküler kontraksiyon anormallikleri ile EKG’de QRS, QT değişiklikleri görülebilir. QT aralığının diğer EKG parametreleri gibi derivasyonlar arasında farklılık göstermesi nedeniyle hangi derivasyonda ölçülmesi gerektiği önemlidir. Derivasyon II ölçüm için en uygun derivasyondur fakat T dalgasının ölçülemediği durumlarda alternatif olarak V5, V6 ve derivasyon I kullanılabilir. Ayrıca QT aralığını değerlendirirken bazı durumlarda T dalgasının bitiş noktasını tespit etmekte zorluk yaşanabilir. Bunun için maksimum eğim kesişimi yöntemi kullanılır. Bu yöntemde T dalgasının bittiği yer izoelektrik hat ile T dalgasının dik inen koluna çizilen teğetin kesiştiği noktadır. Çentikli T dalgası varlığında T dalgası bitimi ikinci çentiğin maksimum eğiminin izoelektrik hatla kesiştiği nokta olarak kabul edilir (Postema ve Wilde, 2014).



Şekil 2.5. Maksimum eğim kesişim metodu

QT aralığı kalp hızına göre değişiklik gösterdiğinden düzeltilmiş QT [corrected QT (QTc)] hesaplanmalıdır. En sık olarak Bazett'in $QTc = QT / \sqrt{RR}$ formülü kullanılır. Diğer formüller daha az kullanılır ve Frederica formülü: $QTc = QT / RR^{1/3}$, Fragminham Formülü: $QTc = QT + 0,154(1 - RR)$ ile Hodges Formülü: $QT + 1,75(kalp \text{ hızı} - 60)$ şeklindedir (Funck-Brentano ve Jaillon, 1993). Bazett formülü ile hesaplanan değerlere göre QTc aralığı (ortalama $\pm$ SS) 400 ± 14 ms'dir. QTc için üst sınırlar; yenidoğan döneminde 470 ms, ilk 6 ayda 450 ms ve 6 aydan büyük çocuklarda 440 ms'dir (Park ve Salamat, 2020). Cinsiyetler arasında da QT de kadınlarda biraz daha uzun olması şeklinde bir fark vardır (Dickinson, 2005).

Ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin ve ventriküler aritmilerin öngörülmesinde kullanılan temel EKG parametreleri QT ve QTc'dir. Fakat QT ve QTc değerlerinin derivasyonlar arasında farklılık göstermesi nedeniyle tek bir derivasyonda ölçüm yerine QT dağılımını değerlendirmek gerekmektedir. QT dağılımı (QTdis) 12 kanallı EKG de en yüksek QT değerinden en düşük QT değeri çıkarılarak bulunur. QT dispersiyonunda uzamanın ventriküler reentry ile ilişkili olduğu ve kardiyak ani ölümle ilişkilendirildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Higham ve Campbell, 1994).

QT dağılımı kavramı Cowan ve ark. tarafından 1988 yılında tanımlandı (Cowan ve ark., 1988). Günümüzde QT dispersiyonu anti aritmik ilaçların tedavi edici etkilerinin takibinde kullanılır. Ayrıca miyokard enfarktüsü, ventriküler hipertrofi, iskemi,

konjestif kalp yetmezliği, kapak hastalığı, elektrolit dengesizliği ve ilaca bağlı toksisite gibi artimiye yatkınlık oluşturan durumların takibinde de QT dispersiyonu kullanılmaktadır (Somberg ve Molnar, 2002).

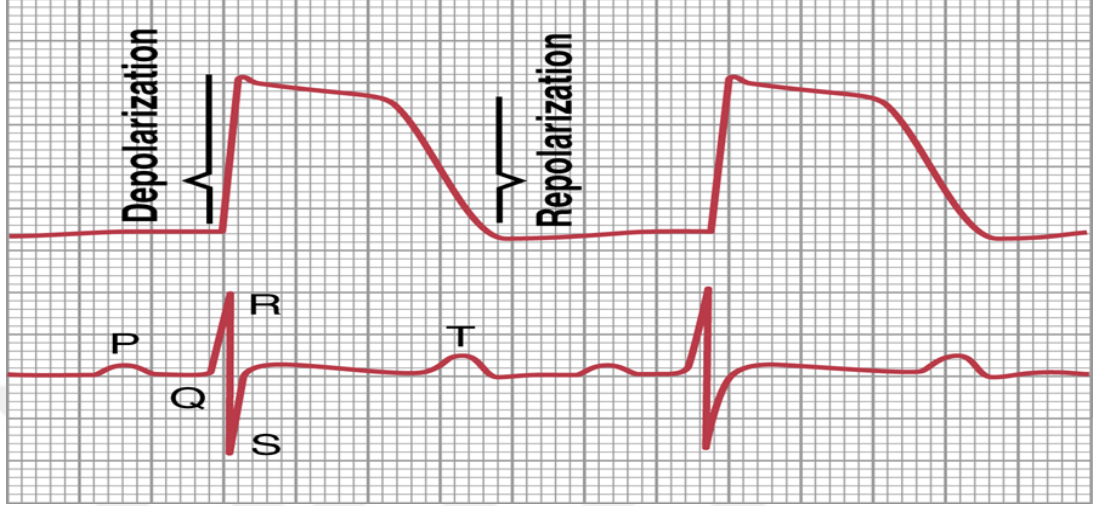
Klinikte QT uzamasının nedenleri kazanılmış veya kalıtsal olabilir. Hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, miyokardiyal iskemi, kalp durması sonrası, intrakraniyal basınçta artma ve ilaçlar uzamış QT'nin kazanılmış nedenlerindendir. Klinik pratikte sık kullanımı olan ilaçların bir kısmı uzun QT yapabilir. Tablo 2'de QT uzamasına neden olabilecek ilaçlar belirtilmiştir (Surawicz ve Knoebel, 1984).

Tablo 2.2. QT uzamasına neden olabilecek ilaçlar

Aritmiye kullanılan ilaçlar	Disopiramid, sotalol, kinidin, amiodarone, almokalant, defotilide, bepridil, prokainamid
Antibiyotikler	Eritromisin, flukanozol, klaritromisin, siprofloksasin, moxifloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, levofloksasin, amantidine, ketokonazol, klorokin, kinin, klindamisin
Antiviral	Foskarnet
Antimigren	Naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan
Antidepresanlar	Fluoksetin, imipramin, desimipramin, doksepin, nortriptilin, sertralin, amitriptilin, pimozyd
Antihipertansifler	İsradipin, nikardipin
Antihistaminikler	Terfenadin, astemizol
Nöroleptikler	Ketapin, klorpromazin, droperidol, sertindol, pimozyd, tioridazin, risperidon, ziprasidon, haloperidol
Diğer ilaçlar	Milrinon, oktreotid, sildenafil, probukol, amrinon, karbamazepin

Tp-e aralığı T dalgasının pik yaptığı noktadan bittiği yere kadar olan aralığın süresi olarak tanımlanır. Tp-e aralığı da değerlendirilken T dalgasının bitiş noktasının tespitinde maksimum eğim kesişim metodu kullanılabilir. QT ve QTc ventriküler repolarizasyonunun yanında ventriküler depolarizasyonun da bir göstergesi olmasına karşın Tp-e daha çok ventriküler repolarizasyonla ilişkilidir. Bu sebeple ventriküler repolarizasyon heterojenitesinde daha anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Tp-e, Tp-

e/QT, Tp-e/QTc parametreleri repolarizasyon sırasında ventriküler transmural dağılım ile ilişkili yeni kullanılmaya başlanmış parametrelerdir (Demirtaş ve ark., 2020).



Şekil 2.6. Normal kardiyak fonksiyon sırasında bir ventriküler kas lifinden gelen monofazik aksiyon potansiyeli, hızlı depolarizasyon ve ardından plato aşamasında yavaş ama sona doğru hızla meydana gelen repolarizasyon ve eşzamanlı olarak kaydedilen Elektrokardiyogram.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Çocukların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamız Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvurup kronik ve akut hastalık öyküsü olmayan 5-17 yaş arasında 153 çocuk dahil edildi. 25(OH)D, kan kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalin fosfataz, parathormon düzeyleri bakılan çocukların kalp hızlarına ve istirahat halinde çekilen 12 kanallı elektrokardiyogramlarına bakıldı.

Dışlama kriterleri;

- Konjenital kalp hastalığı olanlar,
- Aritmisi olan hastalar,
- Kanıtlanmış enfeksiyonu olanlar veya enfeksiyon hastalıkları lehine semptom ve bulguları olanlar,
- AV bloğu olan hastalar,
- Diğer sistemlerden herhangi birinde kronik hastalığı olanlar,
- QT uzamasına neden olabilecek ilaç kullanımı olan hastalar,
- Konjenital anomalisi olan hastalar,
- Obezitesi olan hastalar,
- Anemi bulguları olan hastalar,
- Aileden veya çocuktan onam alınamayanlar,
- Vitamin D takviyesi alanlar.

3.2. Çocukların EKG Parametrelerinin Hesaplanması

EKG ölçümleri 12 kanallı Electrocardiograph model ECG-2250 Nihon-Kohden Cardiofax S cihazı kullanılarak yapıldı. Hızı 25 mm/sn ve genliği 10 mm/mV olacak şekilde ayarlandı.

EKG'ler değerlendirilirken;

1. EKG elektrotların yerleşimlerinin doğru olup olmadığına ve hangi hızda çekildiğine bakıldı.

2. Ritim değerlendirildi ve P dalgası ile QRS kompleksleri arasındaki ilişkiye bakıldı.
3. Kalp hızı değerlendirilip yaşa uygun olup olmadığına bakıldı.
4. P-R aralığı değerlendirildi.
5. P dalgası ve QRS aksı değerlendirildi.
6. Pw, Pmin, Pmax, Pdis, QRS, QT, QTdis, QTc, QTcdis, Tpemin, Tpemax, Tpedis, Tpe/QT, Tpe/QTc parametreleri hesaplandı.

EKG’de parametreler hesaplanırken her bir derivasyonun ardışık 3 atımının değerlerinin ortalaması alındı. En az 9 derivasyonda hesaplamalar manuel olarak yapıldı. Hesaplamalar 2 defa kontrol edildi.

P dalgası: P dalga başlangıç noktasından bitim noktasına kadar olan süre olarak hesaplandı. En yüksek P dalga süresi Pmax, en düşük P dalga süresi Pmin, Pmax ve Pmin arasındaki fark P dalga dispersiyonu olarak kaydedildi.

QT aralığı: QRS kompleksinin başlangıç noktasından T dalgasının bitiş noktasına kadar geçen süre olarak hesaplandı. T dalgasının bitiş noktası belli olmayan derivasyonlarda hesaplama yapılmadı. T dalgasının bitiş noktasının belirlenmesinde zorluk yaşanan ya da çentikli T dalgası olması durumunda maksimum eğim kesişimi yöntemi kullanıldı. En uzun QT aralığı QTmax, en kısa QT aralığı QTmin, ikisi arasındaki fark QT dispersiyonu olarak kaydedildi.

QTc (Düzeltilmiş QT değeri): Kalp hızına göre düzeltilmiş QT değeri, Bazett formülü kullanılarak hesaplandı (Bazett formülü: $QT \text{ süresi} / \sqrt{R-R}$).

QTc dispersiyonu: En uzun QTc aralığı (QTcmax) ile en kısa QTc (QTcmin) aralığı arasındaki fark alınarak kaydedildi.

Tp-e intervali: T dalgasının en tepe noktasından T dalgasının izoelektrik hat ile birleştiği noktaya kadar olan süre olarak kaydedildi. T dalgasının bitiş noktası belli olmayan derivasyonlarda hesaplama yapılmadı. T dalgasının bitiş noktasının belirlenmesinde zorluk yaşanan ya da çentikli T dalgası olması durumunda maksimum eğim kesişimi yöntemi kullanıldı. En uzun Tp-e süresi Tp-e max, en kısa Tp-e süresi ise Tp-e min olarak hesaplandı. Tp-e dispersiyonu, Tp-e max ile Tp-e min süreleri arasındaki fark olarak hesaplanarak kaydedildi.

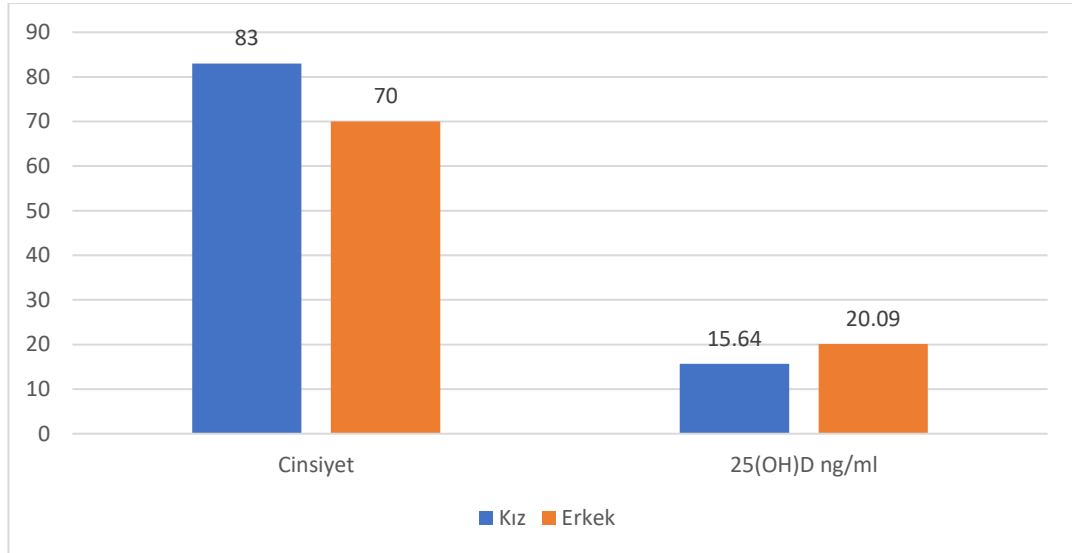
3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma 153 çocuğun verileri değerlendirilerek yapılmış olup veriler IBM SPSS Statistics 26 programı kullanılarak analizler yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, çeyreklikler) verilmiştir. Parametreler için öncelikle kolmogorow-simironov testi ile normal dağılıma uygunluğu incelenmiştir. Gruplar arasında parametreler bakımından fark olup olmadığına normal dağılıma uygun parametrelerde 'iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi' (bağımsız t testi) ve One-way ANOVA testi, normal dağılıma uygun olmayan parametrelerde ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki kare testinden, sayısal ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesinde pearson ya da spearmann korelasyon analizinden yararlanılmıştır. Parametreler üzerindeki etkilerin incelenmesinde ise çoklu doğrusal regresyon analizinden yararlanılmıştır. $p < 0,05$ anlamlılık kabul edilmiştir. Bonferroni Testi kullanılan karşılaştırmalarda $p < 0,016$ anlamlılık kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız 01.10.2021-01.11.2022 tarihleri arasında 13 aylık dönemde hastanemiz poliklinik muayenesi olmuş 160 sağlıklı çocuk ile yapılmıştır. 7 çocuğun EKG hesaplamaları ve değerlendirilmeleri çekim kalitesi nedeniyle tam yapılamadığından çalışmaya dahil edilmemiştir. Çocuklar D vitamin seviyelerine göre; 25(OH)D seviyesi 20 ng/ml'den az olan çocuklar ile 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'den fazla olan çocuklar olmak üzere 2 gruba ayrılıp istatistiksel analizler yapıldı. Daha sonra D vitamin düzeylerine göre; eksiklik grubu 25(OH)D seviyesi 12 ng/ml'den az olan çocuklar (grup 1), yetersizlik grubu 25(OH)D seviyesi 12 ng/ml ile 20 ng/ml arasında olan çocuklar (grup 2), yeterlilik grubu 25(OH)D seviyesi 20 ng/ml'den fazla olan çocuklar (grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrılıp istatistiksel analizler yapıldı.

Tüm veriler değerlendirildiğinde çalışmaya alınan çocukların 83 tanesi kız, 70 tanesi erkek idi. Cinsiyetler arasında D vitamin seviyesi ortalaması; kızlarda 15,64 (9,74-22,53) erkeklerde 20,09 (13,61-25,35) idi. Kızların D vitamin düzeyleri erkeklerinkinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,007$).



Şekil 4.1. Tüm çocukların cinsiyet sayıları ve cinsiyetlere göre 25(OH)D seviyeleri

Veriler 2 grup olarak değerlendirildiğinde; grup 1’de 85 çocuk, grup 2’de 68 çocuk mevcuttu. 25(OH)D seviyeleri grup 1’de 11,9 (8,8-15,4) ng/ml grup 2’de 24,5 (21,4-27,5) ng/ml idi. 25(OH)D düzeyleri >20 ng/ml olan grubun verilerinin %70 i Haziran, Temmuz, Ağustos aylarında toplandı. Grup 1’in yaş ortalaması 11 (7-13) yıl, grup 2’nin yaş ortalaması 9 (7-13) yıl idi. Grup 1’in %61,2’si kız %38,8’i erkek, grup 2’nin %45,6’sı kız %54,4’ü erkek idi. Grupların cinsiyet ve yaş karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Tablo 4.1. İki grup arasındaki demografik özelliklerin ve 25-Hidroksi vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

		Grup 1 (D vit <20 ng/ml) n=85	Grup 2 (D vit >20 ng/ml) n=68	p
Cinsiyet	Kız	52(%61,2)	31(%45,6)	0,054
	Erkek	33(%38,8)	37(%54,4)	
Yaş (yıl)		11 (7-13)	9 (7-13)	0,829
Dvit(ng/ml)		11,9 (8,8-15,4)	24,5 (21,4-27,5)	0,000

Veriler n (%) ve ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3) biçiminde gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Mann Whitney U testi kullanıldı.

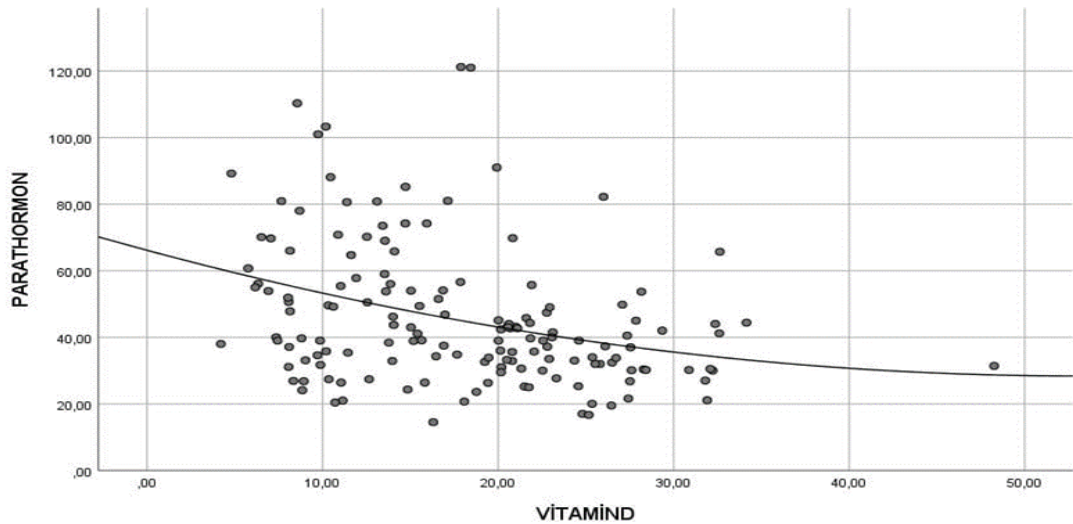
İki grup arasında kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP düzeyi bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. ALP düzeyleri 25 hastada yaşa göre normal aralığın üzerindeydi. Kalsiyum, magnezyum, fosfor değerleri bütün çocuklarda normal aralıktaydı. Çocukların hiç birinde D vitamin eksikliğine bağlı klinik belirti ve bulgu yoktu. PTH düzeyleri ortalaması grup 1’de 49,4 (34,6-69) pg/ml iken grup 2’de 35,9 (30,2-43,1) pg/ml’ idi ve grup 1’de anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Çalışmamızda 27 çocuğun PTH’sı normal aralığın (15-65 pg/ml) üzerindeydi. PTH’sı normal aralığın üzerinde olan 2 çocuğun 25(OH)D seviyesi 20 ng/ml üzerindeydi. 25(OH)D eşik değeri 13,6 ng/ml alındığında; 25(OH)D<13,6 ng/ml olan çocukların parathormon düzeyleri 51,25 (35,4-70,10) pg/ml, 25(OH)D>13,6 ng/ml olan çocukların PTH düzeyleri 38,9 (30,5-45,8) pg/ml idi. 25(OH)D<13,6 ng/ml olan hastaların parathormon düzeyleri anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,001). Çalışmamızda

Parathormonu yükselten D vitamin seviyelerini belirlemek için tüm çocukların verileri değerlendirildi. Serum 25(OH)D seviyeleri ile parathormon arasında çoklu doğrusal regresyon analizi sonucu negatif korelasyon mevcuttu. Her 25(OH)D’ de 1 birimlik artışta PTH’da 0,124 birim azalma şeklinde etki tespit edildi.

Tablo 4.2. İki grubun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (D vit<20 ng/ml) n=85	Grup 2 (D vit>20 ng/ml) n=68	p
PTH (pg/ml)	49,4 (34,6-69)	35,9 (30,2-43,1)	0,000
Ca (mg/dL)	9,72±0,44	9,84±0,46	0,111
P (mg/dL)	4,52±0,67	4,7±0,67	0,095
Mg (mg/dL)	2,1 (2-2,2)	2 (2-2,1)	0,169
ALP(U/L)	186 (148-234)	182 (146,5-223)	0,729

Veriler ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3), ortalama±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U, Bağımsız örneklem t testi kullanıldı.



Şekil 4.2. Tüm verilerde 25(OH)D’nin parathormon üzerine etkisini gösteren regresyon grafiği

Grupların kalp hızı, QRS süreleri arasında anlamlı fark yoktu. Pmin süresi grup 1’de grup 2’ye göre anlamlı miktarda daha düşüktü. Pmax, Pw, Pdis süreleri grup 1’de grup 2’ye göre anlamlı miktarda daha yüksekti.

Tablo 4.3. İki grubun kalp hızı, QRS, Pmin, Pmax, Pw, Pdis değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (D vit<20 ng/ml) n=85	Grup 2 (D vit>20 ng/ml) n=68	p
Kalp hızı (dk)	86 (79-95)	82,5 (72,5-95,5)	0,101
QRS (ms)	82 (78-88)	81 (76-88)	0,569
Pmin (ms)	46,4 (40-60)	60 (49,8-60)	0,001
Pmax (ms)	100 (86,4-106,4)	80 (73,2-84,8)	0,000
Pw (ms)	73,9 (70,2-76,9)	71,9 (66,6-73,9)	0,000
Pdis (ms)	46,4 (40-53,2)	26,4 (20-33,2)	0,000

Veriler ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3) biçiminde gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

İki grup arasında QT, QTmin, QTcmin parametreleri arasında anlamlı bir fark yok iken QTmax, QTdis, QTcmax, QTc, QTcds parametreleri D vitamini düşük olan grupta anlamlı derecede yüksekti. İki grup arasında Tpemin süreleri arasında anlamlı fark yoktu. D vitamin düzeyi düşük olan grupta Tp-emax, Tp-e, Tp-edis süreleri anlamlı olarak daha uzun, Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranları daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Cinsiyetlerin arasında QT parametreleri açısından fark tespit edilmedi.

Tablo 4.4. Kız ve erkeklerin QT parametrelerinin karşılaştırılması

	Kız	Erkek	p
QT(ms)	336,97(323,49-356,25)	350,42(322,83-362,63)	0,098

Veriler ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3) biçiminde gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4.5. İki grubun QTmin, QTmax, QT, QTdis, QTcmin, QTcmax, QTc, Qtcdis parameterlerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 (D vit<20 ng/ml)	Grup 2 (D vit>20 ng/ml)	p
	n=85	n=68	
QTmin (ms)	320 (306,4-340)	326,4 (313,2-353,2)	0,091
QTmax (ms)	360 (340-380)	353,2 (326,4-371,6)	0,016
QT(ms)	343,2 (324,9-357)	345,8 (321,2-362,1)	0,602
QTdis (ms)	40 (26,8-45)	20 (13,6-20)	0,000
QTcmin (ms)	391 (381-396,7)	392 (385,5-396,5)	0,492
QTcmax (ms)	433,7 (426-439,3)	413,3 (404,7-421,7)	0,000
QTc (ms)	411,28±9,56	403,86±11,61	0,000
QTcdis (ms)	43,42±9,92	21,55±8,12	0,000

Veriler ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3), ortalama±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U, Bağımsız örneklem t testi kullanıldı.

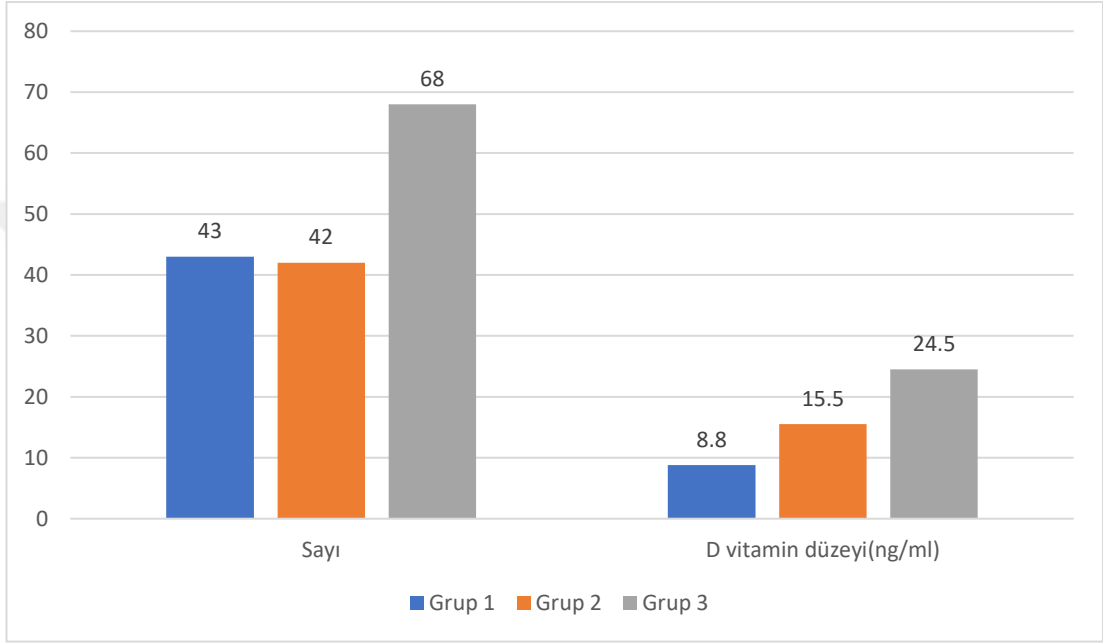
Tablo 4.6. İki grubun Tp-emin, Tp-emax, Tp-e, Tp-edis, Tp-e/QT, Tp-e/QTc parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (D vit<20 ng/ml)	Grup 2 (D vit>20 ng/ml)	p
	n=85	n=68	
Tpemin (ms)	60 (53,2-66,4)	60 (53,2-60)	0,357
Tp-emax (ms)	100 (93,2-106,4)	80 (80-86,4)	0,000
Tp-e (ms)	76,45±5,92	69,52±5,51	0,000
Tp-edis (ms)	40 (26,8-46,4)	20 (20-26,8)	0,000
Tp-e/QT	0,22±0,02	0,2±0,02	0,000
Tp-e/QTc	0,19±0,01	0,17±0,01	0,000

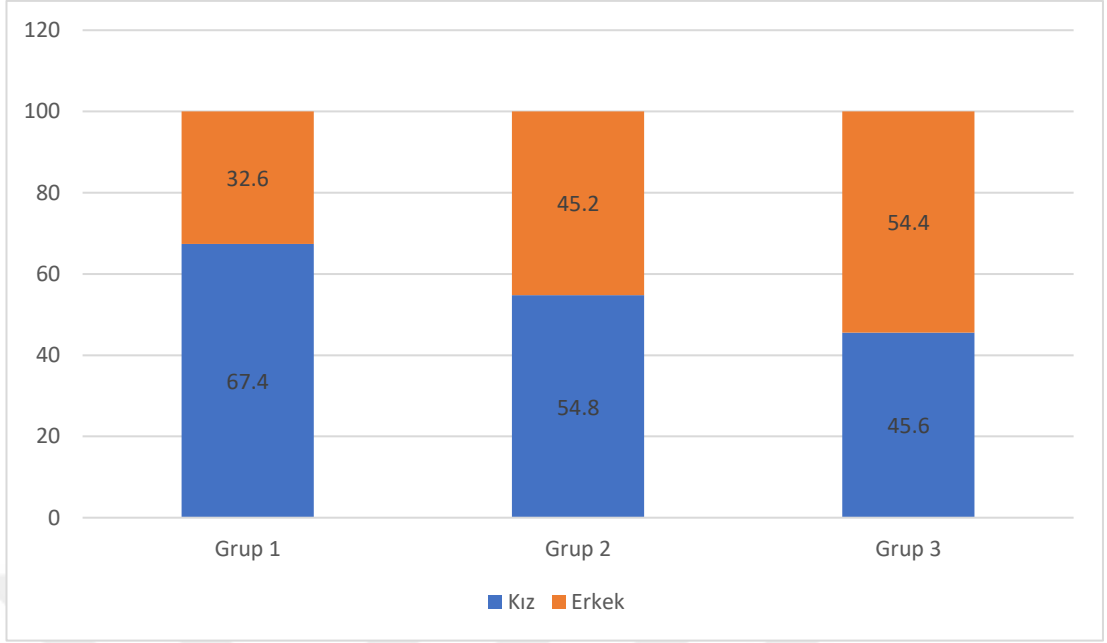
Veriler ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3), ortalama±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U, Bağımsız örneklem t testi kullanıldı.

Veriler 3 grup olarak değerlendirildiğinde 25(OH)D seviyesi 12 ng/ml den az olanlar (grup 1) 43 tane, 25(OH)D seviyesi 12 ng/ml ile 20 ng/ml arasında olanlar (grup 2) 42 tane, 25(OH)D seviyesi 20 ng/ml den fazla olanlar (grup 3) 68 tane idi. 25(OH)D düzeyleri sırasıyla grup 1’de 8,8 (7,7-10,5) ng/ml, grup 2’de 15,5 (24-17,1) ng/ml, grup 3’de 24,5 (21,4-24,5) ng/ml idi. Gruplar cinsiyet bakımından değerlendirildiğinde

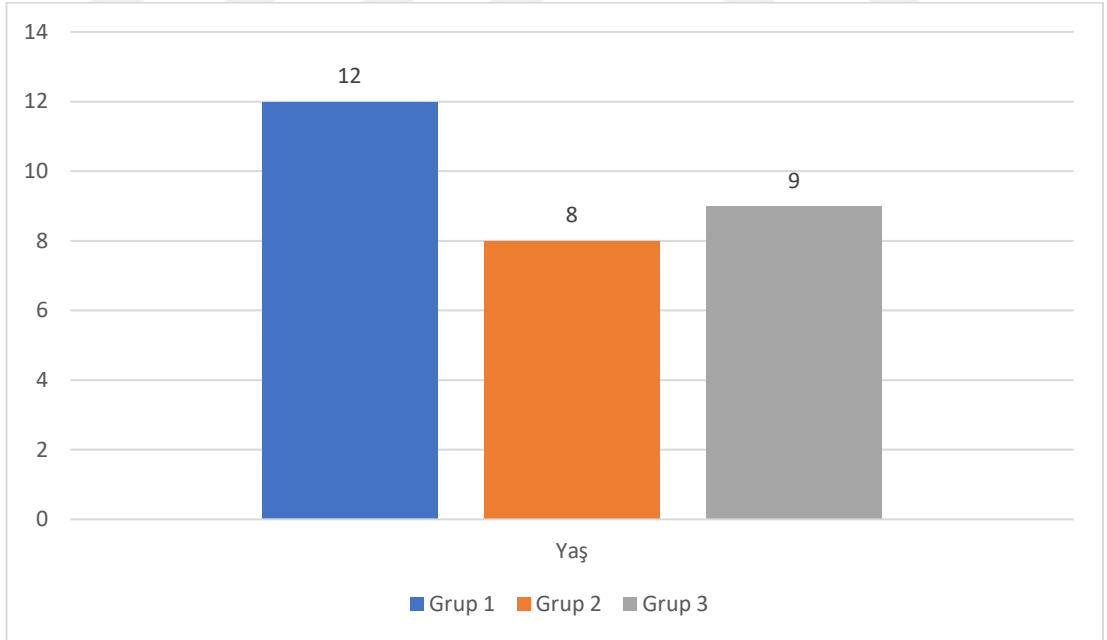
kız oranları; grup 1’da %67,4 grup 2’de %54,8, grup 3’de %45,6; erkek oranları grup 1’da %32,6, grup 2’de %45,2, grup 3’de %54,4 idi. Cinsiyet bakımından her 3 grup arasında ve grupların kendi aralarında anlamlı fark yoktu. 3 grubun yaş ortalamaları ise grup 1’da 12 (8-13) yıl, grup 2’ de 8 (6-12) yıl, grup 3’de 9 (7-13) yıl idi. Yaş bakımından 3 grup arasında ve grupların kendi aralarında anlamlı farklılık yoktu.



Şekil 4.3. Üç grubun sayıları ve 25 (OH) D düzeyleri ortalamaları



Şekil 4.4. Üç grubun cinsiyet dağılımları



Şekil 4.5. Üç grubun yaş ortalamaları

Tablo 4.7. Üç grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup 1(n=43)	Grup 2(n=42)	Grup 3(n=68)	p
D vit (ng/ml)		<12	12-20	>20	
Cinsiyet	Kız	29 (%67,4)	23 (%54,8)	31 (%45,6)	0,079
	Erkek	14 (%32,6)	19 (%45,2)	37 (%54,4)	
Yaş		12 (8-13)	8 (6-12)	9 (7-13)	0,073

Veriler n (%) ve ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3) biçiminde gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Her 3 grubun laboratuvar parametrelerinde kalsiyum düzeyleri 25(OH)D düzeyi yetersiz grupta normal olan gruba göre anlamlı daha düşük bulundu. 25(OH)D düzeyi eksiklik olan grup ile diğer 2 grup arasında anlamlı fark yoktu. Fosfor D vitamini yeterli olan grupta eksiklik ve yetersizlik gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Parathormon düzeyleri D vitamini yetersiz ve eksiklik gruplarında yeterli gruba göre daha yüksek ve istatistiksel anlamlılık mevcuttu.

Tablo 4.8. Üç grubun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

D vit(ng/ml)	Grup 1(n=43)	Grup 2(n=42)	Grup 3(n=68)	p
	<12	12-20	>20	
PTH (pg/ml)	49,6(34,6-69,7)	48,1(34,3-69)	35,9(30,2-43,1) ^{a,b}	<0,001
Ca (mg/dL)	9,82±0,44	9,62±0,43	9,84±0,46 ^b	0,033
P (mg/dL)	4,57±0,76	4,46±0,56	4,7±0,67 ^b	0,185
Mg (mg/dL)	2,1(2-2,1)	2,1(2-2,2)	2(2-2,1)	0,313
ALP (U/L)	186(134-242)	186,5(152-234)	182(146,5-223)	0,931

Veriler ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3) biçiminde gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı.

a Grup 1'den farklı, **b** Grup 2'den farklı, **c** Grup 3'den farklı.

Grupların kalp hızı, QRS süresi arasında anlamlı farklılık yoktu. P min D vitamini yeterli grupta D vitamini yetersiz gruba kıyaslandığında anlamlı olarak yüksekti eksiklik grubu ile arasında anlamlı farklılık yoktu. Pmax, Pw, Pwd değerleri D vitamini yeterli ve yetersiz grupta eksiklik grubuna ye göre anlamlı olarak yüksekti yeterli ve yetersiz grupları arasında anlamlı miktarda farklılık yoktu.

Tablo 4.9. Üç grubun kalp hızı, QRS, Pmin, Pmax, Pw, Pdis parametrelerinin karşılaştırılması.

	Grup 1(n=43)	Grup 2(n=42)	Grup 3(n=68)	
D vit(ng/ml)	<12	12-20	>20	p
	med (25-75)	med (25-75)	med (25-75)	
Kalp hızı (dk)	87(79-98)	83,5(78-94)	82,5(72,5-95,5)	0,203
QRS (ms)	82 (78-90)	80(78-86)	81(76-88)	0,420
Pmin (ms)	53,2(40-60)	46,4(40-53,2)	60(49,8-60) b	0,001
Pmax (ms)	100(90-106,4)	96,6(86,4-106,4)	80(73,2-84,8) ^{a,b}	<0,001
Pw (ms)	75 (72-78,5)	72,1(69,6-75,9)	71,9(66,6-73,9) ^{a,b}	<0,001
Pdis (ms)	46,4(40-53,2)	46,4(40-53,2)	26,4(20-33,2) ^{a,b}	<0,001

Veriler ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3) biçiminde gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı.

a Grup 1'den farklı, **b** Grup 2'den farklı, **c** Grup 3'den farklı.

3 grup arasında QTmin değerinde anlamlı farklılık yoktu. QTmax değeri; D vitamini yetersiz grupta yeterli gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti eksiklik grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. QTdis, QTc, QTcds; değerleri D vitamini eksiklik ve yetersizlik gruplarında yeterli gruba göre anlamlı olarak yüksekti. QTcmax; D vitamini eksik grupta yetersiz ve yeterli gruba göre ve yetersiz grupta da yeterli gruba göre anlamlı miktarda daha yüksekti.

Tablo 4.10. Üç grubun QTmin, QTmax, QT, QTdis, QTcmin, QTcmax, QTc, QTcdis parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1(n=43)	Grup 2(n=42)	Grup 3(n=68)	P
D vit(ng/ml)	<12	12-20	>20	
QTmin(ms)	320 (300-340)	326,4(313,2-340)	326,4(313,2-353,2)	0,208
QTmax(ms)	360 (340-380)	366,4(353,2-380)	353,2(326,4-371,6) ^b	0,050
QT(ms)	337,2(323,8-359,9)	346,2(325,9-356,3)	345,8(321,2-362,1)	0,866
QTdis(ms)	40 (26,8-46,4)	33,4(26,8-43,6)	20(13,6-20) ^{a,b}	<0,001
QTcmin(ms)	393,3(383,7-396,7)	388,2(379,7-396,7)	392(385,5-396,5)	0,316
QTcmax(ms)	435,7(430-441,7)	432,7(425-436,7) ^a	413,3(404,7-421,7) ^{a,b}	<0,001
QTc(ms)	412,12±9,25	410,42±9,91	403,86±11,61 ^{a,b}	<0,001
QTcdis(ms)	44,36±11,02	42,47±8,69	21,55±8,12 ^{a,b}	<0,001

Veriler ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3), ortalama±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve One-way ANOVA testleri kullanıldı.

a Grup 1'den farklı, **b** Grup 2'den farklı, **c** Grup 3'den farklı

3 grupta Tpemin değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Tpemax, Tpe, Tpedis, Tpe/QT, Tpe/QTc parametreleri; D vitamini eksik ve yetersiz gruplarda yeterli gruba göre anlamlı olarak daha yüksek iken D vitamini eksik ve yetersiz gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 4.11. Üç grubun Tpemin, Tpemax, Tpe, Tpedis, Tpe/QT, Tpe/QTc parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=43)	Grup 2(n=42)	Grup 3(n=68)	p
D vit (ng/ml)	<12	12-20	>20	
Tpemin(ms)	60 (60-66,4)	60 (53,2-60)	60 (53,2-60)	0,267
Tpemax(ms)	100 (93,2-106,4)	100 (86,4-106,4)	80 (80-86,4) ^{a,b}	<0,001
Tpe(ms)	76,75±5,81	76,13±6,09	69,52±5,51 ^{a,b}	<0,001
Tpedis(ms)	40 (26,8-46,8)	40 (26,8-46,4)	20 (20-26,8) ^{a,b}	<0,001
Tpe/QT	0,23±0,02	0,22±0,02	0,2±0,02 ^{a,b}	<0,001
Tpe/QTc	0,19±0,01	0,19±0,01	0,17±0,01 ^{a,b}	<0,001

Veriler ortanca (çeyrekler arası genişlik)(Q1-Q3), ortalama±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve One-way ANOVA testleri kullanıldı.

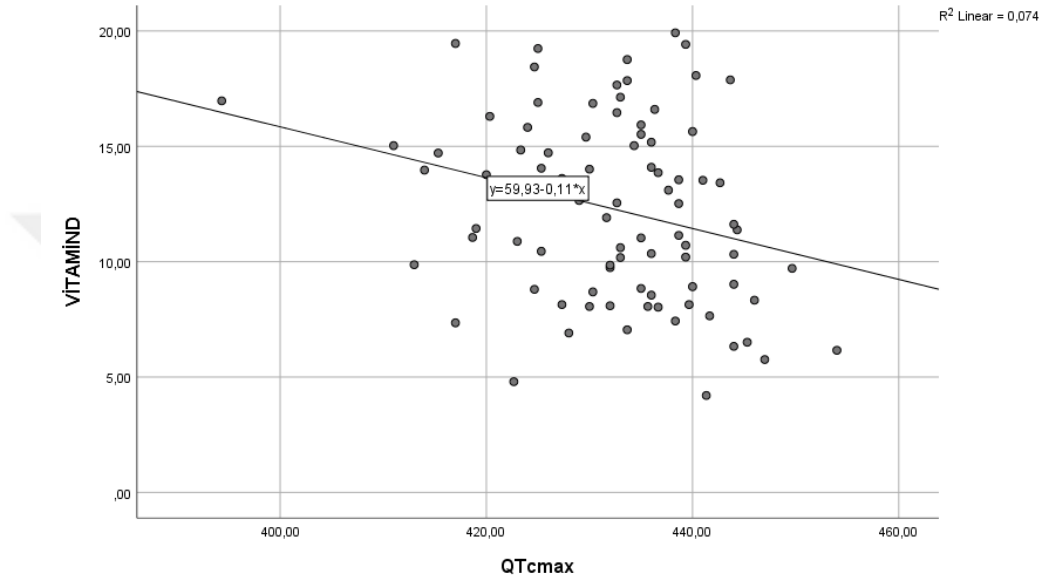
a Grup 1’den farklı, **b** Grup 2’den farklı, **c** Grup 3’den farklı

Çalışma grubunun laboratuvar değerleri ve EKG parametreleri arasında yapılan korelasyon değerlendirmesinde 25-Hidroksi vitamin D düzeyleri ile Pw, QTdis, QTcmax parametreleri arasında negatif korelasyon vardı. Parathormonla QTmax ve QT arasında pozitif korelasyon vardı.

Tablo 4.12. 25(OH)D ve Parathormon düzeyleri ile Pw, QTdis, QTcmax, QT ve QTmax parametreleri arasındaki korelasyon

		Pw	QTdis	QTcmax	QT	QTmax
	r	-0,247	-0,214	-0,261	0,010	-0,029
25(OH)D	p	0,023	0,049	0,016	0,928	0,791
	r	0,006	-0,019	0,114	0,249	0,215
Parathormon	p	0,959	0,865	0,300	0,022	0,048

PTH, 25(OH)D, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve ALP'nin EKG parametrelerine etkisini değerlendirdiğimiz doğrusal regresyon modelinde; QTcmax üzerinde Vitamin D değerinin istatistiksel olarak anlamlı miktarda bir etkisi tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre, Vitamin D değerindeki 1 birimlik artış QTcmax değerinde 0,673 birim azalışa neden olmaktadır.



Şekil 4.6. D vitamini düzeyinin QTcmax üzerine etkisini gösteren regresyon grafiği

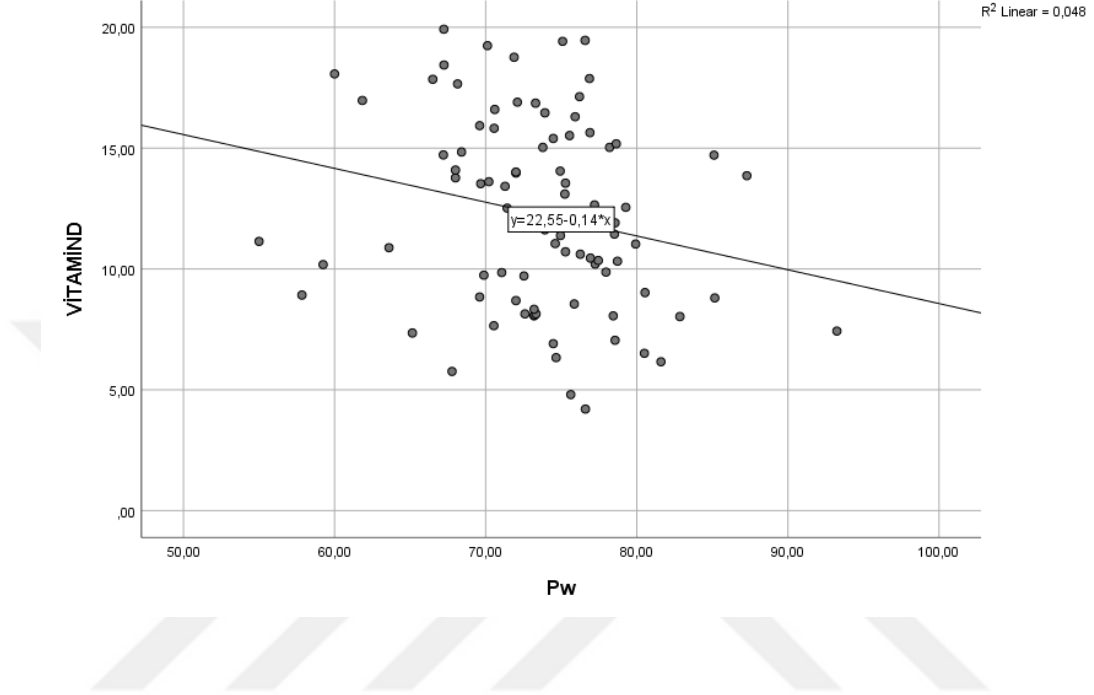
Tablo 4.13. QTcmax üzerine D vitamininin etkisini gösteren regresyon tablosu

QTcmax	Standardize olmayan katsayı		Standardize katsayı	t	p	95,0% Güven aralığı	
	B	Std. Hata	Beta			Alt sınır	Üst sınır
(Sabit)	440,739	3,364		131,013	0,000	434,048	447,430
Vitamin D	-0,673	0,261	-0,272	-2,579	0,012	-1,193	-0,154

(F:6,653, p=0,012, R²:0,074)

Uygulanan doğrusal regresyon analizi sonucunda, vitamin D düzeyinin Pw üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre,

vitamin D değeriindeki 1 birimlik artış Pw değeriinde 0,340 birim azalışa neden olmaktadır.



Şekil 4.7. D vitamin düzeyinin Pw üzerindeki etkisini gösteren regresyon grafiği

Uygulanan doğrusal regresyon analizi sonucunda, QT üzerinde parathormon değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi tespit edilmiştir. Buna göre, parathormon değeriindeki 1 birimlik artış QT değeriinde 0,240 birim artışa neden olmakta idi.

Tablo 4.14. QT üzerinde parathormonun etkisini gösteren regresyon tablosu

QT	Standardize olmayan katsayı		Standardize katsayı	t	p	95,0% Güven aralığı	
	B	Std. Hata	Beta			Alt sınır	Üst sınır
(Sabit)	329,604	5,873		56,124	0,000	317,923	341,284
Parathormon	0,240	0,102	0,250	2,354	0,021	0,037	0,442

(F:5,541, p=0,021, R²:0,063)

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Son yıllarda D vitamininin kemik dışı etkilerini gösteren çalışmalar, D vitamininin önemini artırmıştır. Güneş ışınlarının etkisiyle D vitamin eksikliği mevsimsel farklılık göstermektedir. Trabzon’da Karagüzel ve ark.’nın sağlıklı okul çağındaki 746 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, D vitamini eksikliği ilkbahar mevsiminde %93 oranında iken, sonbaharda bu oranın %71 olduğunu saptamış ve kızlarda D vitamini değerlerinin erkeklere göre daha düşük seviyelerde olduğunu tespit etmişlerdir (Karagüzel ve ark.,2014). Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz çocuklardan vitamin D yetersiz ve eksiklik gruplarını güneşlenmenin daha az olduğu Ekim ve Haziran ayları arasında topladık. D vitamin düzeyi yeterli olan grubun %70 verisini Haziran, Temmuz, Ağustos aylarında topladık. Eylül ayından sonra vitamin D düzeylerinin tekrardan düşmeye başladığını gözlemledik. Çalışmamıza D vitamini takviyesi alan çocukları dahil etmediğimizden Sakarya ilinde güneşlenmenin arttığı aylarda D vitamin düzeylerinin yükselmesi beklenen bir durumdu. Bu bize özellikle kış aylarında bu bölgede D vitamin takviyelerine ihtiyaç duyulduğunu göstermede yardımcı olmuştur.

D vitamin düzeylerinin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiğini bildiren çok sayıda çalışma vardır. Andıran ve ark.’nın 0-16 yaş arasında olan 440 çocukla yaptıkları çalışmada %40 çocukta serum 25-Hidroksi vitamin D düzeylerini 20 ng/ml altında saptamıştır. D vitamin eksikliğini yaştan bağımsız kızlarda daha yüksek bulmuşlardır (Andıran ve ark., 2012). Hu ve ark. 2022’de Çin’li çocuklarla yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin toplam prevalans oranlarını 25(OH)D için eşik değer 20 ng/ml olduğunda erkeklerde %60.42 ve kızlarda %71.99 olarak kızlarda daha yüksek bulmuşlardır (Hu ve ark., 2022). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer olarak kızların D vitamin düzeylerini erkeklerden daha düşük bulduk. Bu farkın kız cinsiyette erkek cinsiyete göre; kapalı giyim tarzı ve güneş kremi kullanımının daha fazla, açık hava etkinliklerinin daha az olması ile ilişkili olduğunu düşülmekteyiz.

Verilerin 2 grup olarak karşılaştırılmasında fosfor ve kalsiyum değerleri arasında anlamlı farklılık yokken 3 grup olarak karşılaştırılmasında bazı farklılıklar mevcuttu. Fosfor ve kalsiyum D vitamini yeterli grupta yetersiz gruba göre anlamlı olarak daha

yüksek bulundu. Bu farklılığın D vitamini yetersiz grupta artmış PTH yanıtının, D vitamininin barsaklardan fosfor ve kalsiyum emilimini artırmasına denk olmadığını düşündürebilir. Eksiklik ve yetersizlik gruplarının parathormon düzeyleri arasında fark olmamasına rağmen eksiklik grubunda farklı D vitamini eksikliği evrelerinin olabileceğini, bu nedenle kalsiyum ve fosfor değerleri arasında farklılık olmadığını düşündük. Fakat grupların ALP değerleri arasında fark olmaması, kalsiyum, fosfor değerlerinin normal aralıkta olması, D vitamin eksikliğine rağmen PTH değerlerinin yetersizlik grubuna göre anlamlı farklılık olmaması bu sonuçların tartışmalı olabileceğini düşündürebilir.

D vitamini organizmada parathormon, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve ALP üzerinde etkilidir. D vitamini hem doğrudan hem de bu parametrelerde oluşturduğu değişiklikler ile başta kemik mineralizasyonu olmak üzere çeşitli dokularda değişen etkilere sahiptir. D vitamin yeterliliği kanda parathormon yükselmesine neden olmayacak 25(OH)D düzeyi olarak tanımlanır. Yetişkinde 25(OH)D'nin 15 ng/ml' altına indiğinde parathormonda yükselme olduğundan bu değer D vitamin yeterliliği için eşik değer olduğu kabul edilmektedir (Thomas ve ark., 1998). Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar mevcuttur. Atapattu ve ark. 25(OH)D için PTH seviyelerinin arttığı en uygun kesişme noktasını 13,6 ng/ml olarak tespit etmiştir (Atapattu ve ark., 2014). 2017'de yapılan son çalışmada ise Kang ve ark.' ları serum PTH maksimum baskılanması için gerekli 25(OH)D düzeyini 18 ng/ml olarak tespit etmişlerdir (Kang ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda ise bütün çocukların verilerini değerlendirdiğimizde D vitamini ile PTH arasında negatif korelasyon olduğunu, D vitamininin her 1 birimlik artışının PTH üzerinde 0,124 birimlik azalmaya neden olduğunu tespit ettik fakat yapılan regresyon grafiğinde hangi 25(OH)D seviyesinin PTH'nın maksimum baskılanması için en iyi bükülme noktası olduğunu tespit edemedik. 2016 yılında 'Endocrine Society' çocuklarda D vitamini durumu ile ilgili bir rapor sunmuştur. Bu raporda; 25(OH)D düzeyi; >20 ng/ml ise normal D vitamini düzeyi, 12-20 ng/ml ise D vitamini yetersizliği, <12ng/ml ise D vitamin eksikliği olarak tanımlamıştır. Bu rapora göre çocuklarda kan parathormon düzeyini yükselten eşik 25(OH)D düzeyi ise 13,6 ng/ml alınmıştır (Munns ve ark., 2016). 2014 yılında Demiral ve ark. 171 çocuk hastada yaptıkları çalışmada %51,5 D vitamin eksikliği, %35,1 D vitamin yetersizliği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada PTH seviyesini

yükselten eşik D vitamini seviyesi 13,6 ng/ml olarak alındığında; 25-OH D<13,6 ng/mL olan hastaların parathormon düzeyleri; 25-OH D>13,6 ng/mL olan hastaların PTH düzeylerinden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Demiral ve ark., 2014). Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer olarak 25(OH)D eşik değeri 13,6 ng/ml alındığında; 25-OH D<13,6 ng/ml olan çocukların parathormon düzeyleri 51,25 (35,4-70,10), 25-OH D>13,6 ng/ml olan çocukların PTH düzeyleri 38,9 (30,5-45,8) idi. 25-OH D<13,6 ng/ml olan hastaların parathormon düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Çocukların D vitamin durumu eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik olarak 3 gruba ayrılıp parathormon düzeyleri değerlendirildiğinde; D vitamini yeterli olan grupta PTH düzeylerini yetersiz ve eksiklik olan gruba göre anlamlı olarak düşük tespit ettik. Bu sonuçlar 25(OH)D seviyelerinin PTH üzerine yaptığı fizyolojik etki ile benzerdi. Diğer çalışmalarda farklı değerlerin tespit edildiği PTH'da yükselemeye neden olan eşik 25(OH)D düzeyleri ile ilgili bir fikir sunulamadı.

D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisini başta enflamasyon inhibisyonu yoluyla yaptığı düşünülmektedir. Enflamasyon üzerine etkisini NF- κ B aktivasyon inhibisyonu, sitokin seviyelerini (IL-6, IL-8, IL-17A, IL-10 ve TGF- β) düzenleme ve bu sitokinlerin reseptörlerini azaltıp prostaglandin yolunu inhibe etme şeklinde gösterir. Ayrıca renin inhibisyonu, kan parathormon düzeylerinin ve lipit profilinin dengesi, kalp kası ve endotelial hücre proliferasyonunun düzenlenmesi ile de kardiyovasküler sistem üzerine etkileri mevcuttur (Savatio ve ark., 2020). Son zamanlarda özellikle çocuklarda D vitamini ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ilgi görmüştür. D vitamininin kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturma ve erken ölüm ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen enflamasyon belirteçleri, kan lipit düzeyleri, kan basıncı ve arteriyel sertlik gibi KVS risk belirteçlerinin düşük D vitamin düzeyleriyle ilişkili olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Çolak ve ark.'nın obez ve obez olmayan çocuklarda yaptıkları çalışmada; D vitamini eksikliğinin obez çocuklarda daha sık görülmekte olduğunu, dislipidemi ve anormal glikoz dengesinde D vitamin düzeylerinin etkili olmadığını fakat 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümleri ile carotis intima-media kalınlığının D vitamin düzeyleriyle negatif ilişkili olduğunu bildirmektedir (Çolak ve ark., 2020). Bazı çalışmalar ise doğum öncesi 25-Hidroksi vitamin D düzeyleri ile yaşamın ilerleyen yıllarında gelişebilecek kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirmiş; doğum

öncesinde 25(OH)D'nin kardiyovasküler sistemi şekillendirmesinde bilinmeyen mekanizmalarla etkili olduğunu bildirmiştir. Sauder ve ark. 4-6 yaş arasındaki çocukların kord kanı ve çocukluk dönemi 25(OH)D düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi incelemiş ve 25(OH)D kord kan düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında negatif ilişki olduğunu gözlemlemiştir (Sauder ve ark., 2019). Wang ve ark. prospektif bir doğum kohort çalışmasında 775 çocukta kord ve erken çocukluk döneminde kan 25(OH)D düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasındaki ilişkiyi incelemiş ve düşük D vitamin düzeylerini 3-18 yaş arasında yüksek sistolik kan basıncı değerleriyle ilişkilendirmiştir (Wang ve ark., 2019). Miliku ve ark. ise 4903 çocukla yaptıkları prospektif çalışmada gebelik döneminde anne kan 25(OH)D ve kord kanı 25(OH)D vitamin düzeyi ile KVS için önemli bir risk faktörü olan beden kitle indeksi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bu çalışmada 25(OH)D ve beden kitle indeksi arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir.

D vitamini eksikliğinin KVS üzerindeki olumsuz etkileri olduğunu düşündüren çalışmalar vitamin D takviyelerinin KVS risk faktörleri üzerine etkilerini anlamaya yönelik çalışmalar yapılmasına ışık tutmuştur. Varshney ve ark. 189 obez çocukla yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, deneklere 12 ay boyunca ayda 120.000 IU dozlarında D vitamini takviyesi yapıp, insülin direnci ve duyarlılığı, IL-6, TNF- α , hsCRP düzeyleri ile nabız dalga hızlarını değerlendirmiş olup takviyeden sonra anlamlı bir farklılık bulmamıştır (Varshney ve ark., 2019). Tavakoli ve ark. D vitamin desteğinin HDL kolesterol üzerine etkisini değerlendirmek için 10-14 yaş arası 47 sağlıklı çocukla prospektif kontrollü bir çalışma yapmış; D vitamin takviyesi öncesi ve sonrası kan HDL kolesterol düzeylerini değerlendirmiştir. Bu çalışmaya göre D vitamin takviyesiyle beraber önemli bir negatif KVS risk belirteci olan kan HDL kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiğini gözlemlemiştir (Tavakoli ve ark., 2016).

Kardiyak aritmiler klinikte asemptomatik olabileceği gibi, çarpıntı hissi, nefes darlığı, terleme, baş dönmesi, anksiyete, bulanık görme, yorgunluk ve nefes darlığı gibi değişen şikayetlere sebep olabilir veya ani kardiyak ölüm ile sonuçlanabilir. Bu sebeple kardiyak aritmileri öngörmek ve risk faktörlerini tedavi etmek önemlidir. Kardiyak aritmiler atriyum veya ventriküler kaynaklı olabilir ve patofizyolojisi karmaşıktır. Hipertansiyon, valvulopatiler, konjestif kalp yetmezliği, elektrolit

bozuklukları, diyabet, enfeksiyonlar, iskemik kalp hastalığı, hipertiroidizm, hipoglisemi, alkol kötüye kullanımı ve bazı ilaçlar kardiyak aritmilere en sık eşlik eden durumlardır. Nadir görülen durumlar arasında yağ asidi oksidayon defektleri, bazı otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, tip 1 diyabet, skleroderma, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sedef hastalığı), kardiyak kalıtsal aritmiler (Brugada sendromu, Mahaim sendromu, Wolf Parkinson White Sendromu, uzun QT sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, kısa QT sendromu, idiyopatik ventriküler fibrilasyon, aritmojenik sağ ventriküler displazi, Timothy sendromu) dir. D vitamin eksikliğinin dünya çapında %20'den fazla bir prevalansa sahip olması ve aritmiyi de içine alan çeşitli kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirilmesi bu çalışmayı yapmamızın sebebidir (Barsan ve ark.,2022; Antzelevitch ve Burashnikov, 2010).

EKG'de aritmi öngörmede kullanılabilecek basit ve invaziv olmayan, atriyal ve ventriküler parametreler mevcuttur. Atriyal aritmi ile ilişkilendirilen parametreler Pw, Pmax, Pdis; ventriküler repolarizasyon anormalliği ile ilişkili olanlar QT, QTdis, QTc, QTcdis, Tp-e, Tp-edis, Tp-e.QT, Tp-eQTc, JT, JTc parametreleridir.

P dalgası kardiyak döngünün ilk dalgasıdır ve atriyum depolarizasyonunu gösterir. Atriyal ileti anormalliklerini göstermede Pmax ve Pdis EKG 'de değerlendirilen non invaziv önemli belirteçlerdir. Atriyum miyokardında eşit ve stabil olmayan elektriksel aktivitede artma reentry başlamasını tetiklemede rol oynar. Atriyumlar arası iletimin bozulmasını P max süresi, eşit dağılmayan elektiriksel iletiyi Pdis göstermektedir. Pdis için henüz normal aralıklar belirlenmemiştir (Yılmaz ve Demirbağ, 2005; Perez-Riera ve ark. 2016). Çetin ve ark. 42 psöriazis tanılı hasta ve 37 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada Pdis'unda anlamlı uzama tespit etmişlerdir (Çetin ve ark., 2020). Wong ve ark. Fanton ameliyatı olan 33 hastada yaptıkları çalışmada ise, ameliyat sonrası atriyal taşiaritmileri olan hastaların taşiaritmisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak P dalga süresinde ve P dalga dağılımında uzama saptamışlardır (Wong ve ark., 2004). Aytemir ve ark. 90 hasta 70 kontrol ile yaptıkları çalışmada P max ve Pdis sürelerinin paroksizmal atriyal fibrilasyona yatkınlığı değerlendirmedeki rolünü araştırmıştır. Bu çalışmaya göre Pmax ve Pdis sürelerinin hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (Aytemir ve ark., 2000). Sert ve ark.'nın obez ergenlerde yaptığı çalışmada P dalgası dağılımı, ekokardiyografik parametreler ve

kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. 150 obez ergen ve 50 kontrol ile yaptıkları çalışmada Pmax ve Pdis sürelerinin obez ergenlerde kontrollere göre anlamı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Pdis ile vücut kitle indeksi, kalça ve bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, insülin direnci gibi ciddi kardiyovasküler risk faktörleri ve atriyum boyutları, sol ventrikül kütleleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (Sert ve ark., 2016). Arslan ve ark. atriyal anevrizmal çocuklarda Pdis'i değerlendirmiştir. 41 hasta ve 32 kontrol ile yaptıkları çalışmada Pdis sürelerini hasta grupta anlamlı olarak yüksek tespit etmiş olup atriyal anevrizmal hastalarda elektrokardiyografik olarak atriyal aritmi riskinin arttığını düşünmüşlerdir (Arslan ve ark., 2014). Bu çalışmalar ve mevcut literatür bilgileri ile atriyal ritim düzensizliklerinin ön görülmesinde Pw, Pmax, Pdis parametrelerinin risk gruplarında daha sık kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Biz de çalışmamızda D vitamininin bu parametreler üzerine etkisini inceledik.

Kurt'un çocuklarda D vitamini eksikliğinin kalbin ileti sistemi ve arteriyel sertlik üzerine yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği olan çocuklarda D vitamini yeterli ve yetersiz olan çocuklara göre Pmax ve Pdis sürelerini anlamlı olarak daha yüksek tespit etmiştir (Kurt, 2018). Albert ve ark. marine omega- 3 yağ asidi ve D vitamini takviyelerinin atriyal fibrilasyon oluşumu üzerindeki etkisini değerlendirmek için 25 119 katılımcı ile 5 yıllık bir çalışma yapmıştır. Sonuç olarak her iki takviye sonrasında plasebo takviyelerine göre AF riskinde artma tespit etmemiştir (Albert ve ar. 2021). Biz de çalışmamızda Pw, Pmax, Pdis sürelerini D vitamin eksikliği ve yetersizliği olanlarda D vitamini yeterli olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Çalışmamızda D vitamini eksik ve yetersiz gruplarda Pw, Pmax ve Pdis sürelerindeki uzamada; D vitamini düşüklüğünde immün hücrelerin infiltrasyonu ve enflamasyonda artışa bağlı atrial myokardiyumda fibroblast aktivasyonunun sonucu olarak fibrozis ile kollajen birikimi olması, yetersiz kan akımı, eş yönlü miyoelektrik aktivitede azalma ile ilişkili olabileceğini düşündük. D vitamin takviyelerinin bu parametreler üzerine etkisini değerlendirmek için çocukların takviye sonrası EKG bulgularının değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Ventriküllerin depolarizasyonundan repolarizasyonunun sonuna kadar geçen süre EKG'de QT aralığı olarak adlandırılır. QT aralığı ventriküllerin istirahat ve elektriksel

aktivite süresini göstermektedir. EKG de en yüksek QT süresinden en düşük QT süresi arasındaki fark ise QTdis olarak adlandırılır. QT aralığı kalp hızına göre değişiklik gösterir. Bu sebeple klinikte düzeltilmiş QT [corrected QT (QTc)] en sık olarak Bazett'in $QTc = QT/\sqrt{RR}$ formülü kullanılarak hesaplanır. Çocuklarda üst sınır 440 ms olarak belirlenmiştir. Cinsiyetler arasında da QT de kadınlarda biraz daha uzun olması şeklinde bir fark vardır. Bizim çalışmamızda ise QT ve QTc parametrelerinde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Cinsiyetler arasındaki farkın puberte sonrası başlaması ve yaş aralığımızın 5-17 yaş olması, kız ve erkeklerde yaş ortalamalarının prepubertal olması nedeniyle cinsiyetler arasında QT parametrelerinde fark olmaması beklenen bir durumdur.

Çocuklarda subklinik hipotiroidi ile ventriküler repolarizasyon anormalliği ilişkisi için QT dağılımı ve Tp-e aralığının değerlendirildiği bir çalışmada; subklinik hipotiroidi tanısı alan çocuklarda QTdis, QTcdis, Tp-e, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranını önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. TSH ile QTmax, Tp-e, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Akın ve ark., 2018). Sağlıklı çocuklarda düşük demir depoları ile EKG parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ferritin düzeyi <15 ng/mL olan hastalarda P dalga süresi (Pw), QT ve Tp-e intervalleri, QT, QTc ve Tp-e dağılımları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ferritin düzeyi ile QT ve QTc intervalleri ile QT, QTc ve Tp-e dağılımları arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Karadeniz ve ark., 2017). Biz de EKG parametrelerini etkileyebilmesi olası diğer klinik durumları değerlendirip çalışmamıza sağlıklı çocukları dahil ettik.

Bektaş ve ark.'nın D vitamini serum düzeylerinin ventriküler repolarizasyon üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada; 67 sağlıklı ergen ve çocukta D vitamin durumunu 'yeterlilik', 'yetersizlik' ve 'eksiklik' şeklinde 3 gruba ayırmış, EKG parametrelerini, vücut kitle indekslerini, sistolik ve diyastolik kan basınçlarını değerlendirmiştir. Yetersizlik olan grupta yeterli olan gruba göre QTmean (357.8 ± 25.3 vs 332 ± 29.9 ms, $p=0.012$), JTc (310.8 ± 20.2 vs 331.6 ± 21 ms, $p=0.005$) ve Tpe/QT (0.2 ± 0.02 vs 0.22 ± 0.02 , $p=0.02$) parametrelerinde anlamlı farklılık tespit etmiştir. Ayrıca serum vitamin D ile JTc, Tp-e, Tp-e/QT parametreleri arasında negatif korelasyon ve lineer regresyon analizinde; D vitamini düzeyinin normal değer altına düşmesinin JTc süresinin uzaması için bağımsız bir risk faktörü olduğunu tespit

etmiştir. Vücut kitle indeksleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında ise farklılık saptamamışlardır. Sonuç olarak D vitamini düzeylerindeki düşmenin repolarizasyon süresinde uzamayla ventriküler repolarizasyon anomalisine neden olabileceği ve ventriküler aritmiye duyarlılığı artırabileceğini düşünmüşlerdir (Bektaş ve ark, 2021).

Öner ve ark.'nın göğüs ağrısı olan çocuklarda D vitamin düzeyleri ve QT dispersiyonlarını değerlendirmiştir. 7-17 yaş arasında 41 hastanın dahil edildiği çalışmada gruplarını göğüs ağrısı olanlar ve göğüs ağrısı olmayan şeklinde 2 gruba ayırmıştır. Bu iki grup arasında D vitamin düzeyleri ve QT dispersiyonları arasında anlamlı farklılık saptamamıştır (Öner ve ark., 2020).

Bağrul ve Atik adölesanlarda D vitamini eksikliğinin ventriküler repolarizasyon anormallikleri ile ilişkisini değerlendirmiştir. D vitamin düzeylerine göre; D vitamini eksikliği (D vitamini <20 ng/ml), D vitamini yetersizliği (D vitamini 20-30 ng/ml) ve aynı yaştaki kontrol (D vitamini düzeyi >30 ng/ml) şeklinde gruplandırmıştır. D vitamin yetersizliği ve eksikliği olan grupta Tp-e interavalini daha uzun, Tp-e/QTc ve Tp-e/JTp oranlarını daha yüksek bulmuşlardır. QTdis ve JTdis parametrelerini D vitamini eksik olan grupta diğer iki gruba göre daha yüksek bulmuşlardır (Bağrul ve Atik, 2019).

Yetkin ve ark. Tip 2 diyabetik hastalarda 25-hidroksivitamin D düzeylerinin QT aralığı süresi ve dağılımına etkisini değerlendirmiştir. 253 tip 2 diyabet tanısı olan hasta ve 170 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Diyabetli hastalarda kontrollere göre QTc ve QTdis daha uzun bulunmuştur. Çalışmada, uzamış QTc ve daha yüksek QTdis olan diyabetik hastaların daha sıklıkla D vitamini eksikliği olduğunun sonucuna varmıştır (Yetkin ve ark., 2015).

Zhang ve ark. yetişkinlerde yaptığı bir çalışmada 14 825 hastanın kalsiyum, fosfor ve 25(OH)D düzeyleri ile QT parametrelerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada D vitamin düzeyleriyle QT parametreleri arasında bir fark tespit edilmemiş fakat kalsiyum ve fosforun QT ile olan zıt etkilerinin bu farkın oluşmamasına neden olabileceği düşünülmüştür (Zhang ve ark., 2011).

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada aylık yüksek doz D vitamini takviyelerinin KVH riski üzerine etkisini değerlendirilmiş; plasebo verilen grupla takviye D vitamini verilen grup arasında fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada kardiyak aritmi gelişimi açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Scrag ve ark., 2017).

Mangoni ve Jarmuzewska epileptik hastalarda D vitamin takviyelerinin QTdis ve QTc üzerine etkisini değerlendirmek için bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada yeni tanı almış antiepileptik kullanmayan, anepleptik kullanan ve antiepileptik kullanırken vitamin D takviyesi alan çocuklar değerlendirilmiştir. Antiepileptik alan çocuklarla anepleptikle beraber D vitamin takviyesi alan çocuklar arasında anlamlı farklılık yokken; sadece antiepileptik alanların QTdis ve QTc parametrelerini D vitamin takviyesiyle beraber antiepileptik alan çocuklara göre anlamlı olarak daha uzun bulmuşlardır. D vitamin takviyesinin epilepsinin proaritmojenik etkilerine karşı koruyucu olabileceğini düşünmüşlerdir (Mangoni ve Jarmuzewska, 2018).

Biz de çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer olarak D vitamin eksikliği ve yetersizliği olan gruplarda D vitamini yeterli olan gruba göre QTmax, QTdis, QTc, QTcmax, QTdis, Tp-e, Tp-emax sürelerini anlamlı olarak daha uzun, Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranlarını anlamlı olarak daha yüksek bulduk. D vitamin eksikliği ve D vitamini yetersizliği grupları arasında fark tespit etmedik.

Serum 25(OH)D ile QTdis ve QTcmax arasında negatif korelasyon saptadık. Bu sonuçlar bize D vitamini eksikliği ile beraber artan inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler aracılığıyla oksidatif strese artma, kollojen kaybı ve fibrozis oluşması ile ventriküler ileti dağılımının etkilendiğini düşündürmüştür.

Serum parathormon düzeyleri ile EKG parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Yılmaz ve ark. primer hiperparatiroidizmli 41 hasta ve 40 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc parametrelerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada düzeltilmiş kalsiyum ve PTH ile bu parametreler arasında pozitif korelasyon tespit etmiş olup hem yüksek PTH hem de yüksek kalsiyum düzeylerinin aritmojenik etkilere neden olma potansiyeline sahip oldabileceğini düşünmüşlerdir (Yılmaz ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda PTH ile Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc parametreleri arasında ilişki yokken diğer ventriküler repolarizasyon değerlendirmesinde kullanılan parametrelerden QTmax ve QT ile ilişki

tespit edildi. Çalışmamızda PTH ile QTmax ve QT parametreleri arasında pozitif korelasyon tespit etmiş olup PTH'da 1 birimlik artışın QT'de 0,240 birimlik artışa neden olması yönünde etkisi tespit edildi. Bu etkinin D vitamin eksikliğindeki mekanizmayla benzer olarak; PTH artışının sistemik inflamasyondaki artışla ilişkili ventriküler repolarizasyonda uzamaya neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada global uzlaşma sonucu kemik mineralizasyonu için yeterli düzeyler olarak belirlenmiş D vitamin sınırları olan eksiklik [25(OH)<12 ng/ml], yetersizlik [25(OH)D 12-20 ng/l], yeterlilik [25(OH)D>20 ng/ml] sınıflaması kullanıldı. Ayrıca diğer çalışmalarda kullanılan D vitamin düzeyleri olan 20 ng/ml sınır alınarak da veriler değerlendirildi. 3 grup ile yapılan analizde eksiklik ve yetersizlik gruplarında EKG parametreleri arasında fark bulunmaması bize EKG'de aritmiye yatkınlığı değerlendirmede kullanılan parametrelerin etkilenmesi için 25(OH)D sınırını 20 ng/ml olabileceğini düşündürebilir.

Çalışmamızda parathormonun yükselmesi QT parametresinde, 25(OH)D'nin azalması Pw, QTcmax parametrelerinde uzamada bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar D vitamini eksikliğinin EKG parametrelerine olan etkisini değerlendiren diğer çalışmalarla benzer olmasına rağmen EKG'deki bu etkilenmenin subklinik olduğu klinik olarak öneminin belirlenmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir. Hem kemik mineralizasyonu hem de diğer sistemler üzerine etkisi nedeniyle D vitamini seviyelerinin çocukluk döneminde öneminin büyük olduğu açıktır. Çocukların D vitamin eksikliği için risk faktörleri iyi değerlendirilmeli ve gerekli takviyelerinin yapılması gözden kaçırılmamalıdır.

6. KAYNAKLAR

- Akın, A., Unal, E., Yıldırım, R., Ture, M., Balık, H., & Haspolat, Y. K. (2018). Evaluation of QT dispersion and Tp-e interval in children with subclinical hypothyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol*, 41(4), 372-375.
- Albert, C. M., Cook, N. R., & Pester, J. (2021). Effect of Marine Omega-3 Fatty Acid and Vitamin D Supplementation on Incident Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(11), 1061-1073.
- Andıran, N., Çelik, N., Akça, H., & Doğan, G. (2012). Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 4(1), 25-29.
- Antzelevitch, C., & Burashnikov, A. (2011). Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin*, 3(1), 23-45.
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*, 59(6), 881-886.
- Arslan, D., Cimen, D., Guvenc, O., Oran, B., & Yilmaz, F. H. (2014). Assessment of P-wave dispersion in children with atrial septal aneurysm. *Cardiol Young*, 24(5), 918-922.
- Atapattu, N., Shaw, N., & Höglér, W. (2013). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res*, 74(5), 552-556.
- Aytemir, K., Ozer, N., Atalar, E., Sade, E., Aksöyek, S., Ovünç, K., Oto A., Ozmen, F., & Kes, S. (2000). P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 23(7), 1109-1112.
- Bagrul, D., & Atik, F. (2019). Association of vitamin D deficiency with ventricular repolarization abnormalities. *Kardiolog Pol*, 77(9), 853-858.
- Bekdas, M., Inanir, M., İlhan, Z., & İldes, E. (2021). Effects of serum vitamin D level on ventricular repolarization in children and adolescents. *Bratisl Lek Listy*, 122(11), 816-820.
- Bikle, D. (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(1), 26-34.
- Bhattacharyya, S., & Munshi, N. V. (2020). Development of the Cardiac Conduction System. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 12(12), 51-62.
- Cayir, A., Turan, M. I., & Ozkan, O., (2014). Cayir Y. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media. *J Pak Med Assoc*, 64(11), 1274-1277.
- Çetin, M., Yavuz, İ. H., Gümüştas, M., & Yavuz, G. Ö. (2020). P wave dispersion, Tpeak-Tend interval, and Tp-e/QT ratio in children with psoriasis. *Cardiol Young*, 30(3), 318-322.

- Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7), 2097.
- Cowan, J. C., Yusoff, K., Moore, M., Amos, P. A., Gold, A. E., Bourke J. P., Tansuphaswadikul, S., & Campbell R.W. (1988). Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol*, 61(1), 83-87.
- Colak, R., Anil, M., Yasar, F., Rahmi Bakiler, A., Pirgon, O., Helvacı, M., & Dündar, B. (2020). Metabolic disturbances and cardiovascular risk factors in obese children with vitamin D deficiency. *Arch Pediatr*, 27(3), 140-145.
- Curran, S., Arshad, W., Kurbaan, A., & Xiao, H. B. (2020). Can a giant U-wave be innocent?. *Br J Cardiol*, 27(2), 14.
- Dalal, A.S., & Van Hare, G. F. (2019). Disturbances of Rate and Rhythm of the Heart. In: Kliegman R, St Geme JW, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21 st ed. Philadelphia WB Saunders Company; 2019, p: 2436-2447
- Dal, N. E., & İşlekel, H. (2019). İmmünomodülatör ve Antioksidan Bir Molekül Olarak D Vitamini: D Vitamini Eksikliği ve Sistemik Skleroz İlişkisi. *Turk J Immunol*, 7(1), 57-68.
- Demirtas, D., Sumbul, H. E., Bulut, A., Demitaş, A.O., Gulumsek, E., Koca, H., İcen, Y.K., & Koc, M. (2020). Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratio in hypertensive patients with primary aldosteronism. *Clin Exp Hypertens*, 42(1), 93-98.
- Dickinson, D. F. (2005). The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart*, 91(12), 1626-1630.
- Dilaveris, P. E., Gialafos, E. J., Sideris, S.K., Theopistou, A. M., Andrikopoulos, G. K., Kyriakidis, M., Gialafos, J. E., Toutouzas, & P.K. (1998). Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J*, 135(5 Pt 1), 733-738.
- Esposito, S., & Lelii, M. (2015). Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis*, 15, 487.
- Evans, W. N., Acherman R. J., Mayman, G. A., Rollins, R. C., & Kip, K. T. (2010). Simplified pediatric electrocardiogram interpretation. *Clin Pediatr (Phila)*, 49(4), 363-372.
- Forman, J. P., Giovannucci, E., Holmes, M. D., Bischoff-Ferrari, H. A., Tworoger, S. S., Willett, W. C., & Curhan, G. C. (2007). Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, 49(5), 1063-1069.
- Funck-Brentano, C., & Jaillon, P. (1993). Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol*, 26;72(6), 17B-22B.
- Glueck, C. J., Jetty, V., Rothschild, M., Duhon, G., Shah, P., Prince, M., Lee, K., Goldenberg, M., Kumar, A., Goldenberg, N., & Wang, P. (2016). Associations between Serum 25-hydroxyvitamin D and Lipids, Lipoprotein Cholesterols, and Homocysteine. *N Am J Med Sci*, 8(7), 284-290.

- Goltzman, D. (2018). Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol*, 149(4), 305-312.
- Hall, J. E., & Hall M. E. (2020). Rhythmical excitation of the heart. In: Hall JE, Hall ME, eds. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14 th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders, p: 116- 22.
- Higham, P. D., & Campbell, R.W. (1994). QT dispersion. *Br Heart J*, 71(6), 508-510.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, M. C., Hanley D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver C. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(7), 1911-1930.
- Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 80(6 Suppl), 1678S-88S.
- Holick, M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*, 18(2), 153-165.
- Holick, M. F. (2008). Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev*, 66(10 Suppl 2), S182-S194.
- Holick, M. F. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*, 19(2), 73-78.
- Hu, Y., Jiang, S., Lu, J., Yang, Z., Yang, X., & Yang, L. (2022). Vitamin D Status for Chinese Children and Adolescents in CNNHS 2016-2017. *Nutrients*, 14(22), 4928.
- Jones, B. J., & Twomey, P. J. (2008). Issues with vitamin D in routine clinical practice. *Rheumatology*, 47(9), 1267-1268.
- Jeon, S. M., & Shin, E. A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*, 50(4), 1-14.
- Kang, J. I., Lee, Y. S., Han, Y. J., Kong, K. A., & Kim, H. S. (2017). The serum level of 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone in children: the relationship between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *Korean J Pediatr*, 60(2), 45-49.
- Karadeniz, C., Özdemir, R., Demirel, M., Katipoğlu, N., Yozgat, Y., Meşe, T., & Ünal, N. (2017). Low Iron Stores in Otherwise Healthy Children Affect Electrocardiographic Markers of Important Cardiac Events. *Pediatr Cardiol*, 38(5), 909-914.
- Karagüzel, G., Dilber, B., Çan, G., Ökten, A., Değer, O., & Holick, M. F. (2014). Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 58(5), 654-660.
- Khazai, N., Judd S. E., & Tangpricha, V. (2008). Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep*, 10(2), 110-117.
- Kors, J. A., Ritsema van Eck, H. J., & van Herpen, G. (2008). The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*, 41(6), 575-580.

Kurt, A. (2018). Çocuklarda Vitamin D Eksikliğinin Arteriyel Sistem Ve Kalbin İletici Sistemi Üzerine Olan Etkileri Y.Y.Ü Tıp Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, Van (Danışman: Doç. Dr. Mecnun ÇETİN).

Latic, N., & Erben, R. G. (2020). Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci*, 21(18), 6483.

Lips, P. (2007). Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103(3-5), 620-625.

Li, Y. C., Qiao, G., Uskokovic, M., Xiang, W., Zheng, W., & Kong, J. (2004). Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89-90(1-5), 387-392.

Mangoni, A.A. & Jarmuzewska, E.A. (2018). Preface: Vitamin D and QT Interval in Epilepsy: More than an Association?. *Curr Clin Pharmacol*, 13(1), 2-3

McCarty, M. F., Barroso-Aranda, J., & Contreras, F. (2009). Can moderate elevations of parathyroid hormone acutely increase risk for ischemic cardiac arrhythmias?. *Med Hypotheses*, 72(5), 581-583.

Mirvis, D. M., & Goldberger, A. L. (2022). Electrocardiography. In: Mirvis DM, Goldberger AL eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12 th ed. California: Elsevier Saunders, p: 141-174.

Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P. F., & Kappy, M. (2008). Vitamin D deficiency in children and its management. *Pediatrics*, 122(2):398-417.

Mizwicki, M. T., & Norman, A. W. (2009). The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*, 2(75), 4.

Morris, H. A. (2005). Vitamin D: a hormone for all seasons--how much is enough? *Clin Biochem Rev*, 26(1), 21-32.

Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D., Ozono, K., Michigami, T., Tiosano, D., Mughal, M. Z., Mäkitie, O., Ramos-Abad, L., Ward, L., DiMeglio, L. A., Atapattu, N., Cassinelli, H., Braegger, C., J Pettifor, J. M., Seth, A., Idris, & Högl, W. (2016). Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(2), 394-415.

Okutucu, S., Aytemir, K., & Oto, A. (2016). P-wave dispersion: What we know till now?. *JRSM Cardiovasc Dis*, 5, 2048004016639443.

Öner, T., Oral, A. F., Yıldız Yıldırım, Z., & Eren, N. (2021). Evaluation of vitamin D Levels and QT dispersions in children with chest pain. *Jour Ümraniye Pediatr*, 1(1), 6-10.

Özdemir, Ö., & Karavaizoğlu, Ç. (2018). D Vitamini'nin Astım ve Diğer Alerjik Hastalılardaki Rol ve Önemi. *JAREM*, 8, 1-8.

- Pérez-Riera, A. R., de Abreu, L. C., Barbosa-Barros, R., Grindler, J., Fernandes-Cardoso, A., & Baranchuk, A. (2016). P-wave dispersion: an update. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 16(4), 126–33.
- Park, M. K., & Salamat, M. (2020). Electrocardiography. In Park MK, Salamat M eds. *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners*. 7 th ed. Philadelphia: WB Saunders, p:31-49.
- Pfotenhauer, K. M., & Shubrook, J. H. (2017). Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. *J Am Osteopath Assoc*, 117(5), 301-305.
- Polat, V., Bozcali, E., Uygun, T., Opan, S., & Karakaya, O. (2015). Low vitamin D status associated with dilated cardiomyopathy. *Int J Clin Exp Med*, 8(1), 1356-1362.
- Postema, P. G., & Wilde A. A. (2014). The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev*, 10(3), 287-294.
- Puerta, R. C., Aliz, E. L., Lopez-Calleja, M. A., Ramirez, R. R., & Pena, G. P.(2011). Increased p wave dispersion in elite athletes. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 11(3), 73-80.
- Rai, V., & Agrawal, D. K. (2017). Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 46(4), 1039–1059.
- Sauder, K. A., Stamatoiu, A. V., Leshchinskaya, E., Ringham, B. M., Glueck, D. H., & Dabelea, D. (2019). Cord Blood Vitamin D Levels and Early Childhood Blood Pressure: The Healthy Start Study. *J Am Heart Assoc*, 8(9), e011485.
- Savastio, S., Pozzi, E., Tagliaferri, F., Degrandi, R., Cinquatti, R., Rabbone, I., & Bona, G. (2020). Vitamin D and Cardiovascular Risk: which Implications in Children? *Int J Mol Sci*, 16;21(10), 3536.
- Schwartz, P. J., Garson, A. Jr., Paul, T., Stramba-Badiale, M., Vetter, V. L., & Wren, C. (2002). Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 23(17), 1329-1344.
- Scragg, R., Stewart, A. W., Waayer, D., Toop, L., Sluyter, J., Murphy, J., Khaw, K. T., Carlos A Camargo Jr. C. A. (2017). Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2(6), 608-616.
- Senen, K., Turhan, H., Erbay, A. R., Basar, N., Saatci Yasar, A., Sahin, O., & Yetkin E. (2004). P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 6(5), 567-569.
- Sert, A., Aslan, E., Buyukinan, M., & Pirgon, O. (2017). Correlation of P-wave dispersion with insulin sensitivity in obese adolescents. *Cardiol Young*, 27(2), 229-235.
- Sîrbe, C., Rednic, S., Grama, A., & Pop, T. L. (2022). An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*, 23(17), 9784.

- Somberg, J. C., & Molnar, J. (2002). Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol*, 89(3), 291-294.
- Surawicz, B., & Knoebel, S. B. (1984). Long QT: good, bad or indifferent?. *J Am Coll Cardiol*, 4(2), 398-413.
- Şimşek, E., & Kocabay, K. (2001). Minerallerin İntestinal Emilimi ve Böbreklerden Atılımının Düzenlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 10(4), 181-189.
- Tavakoli, F., Namakin, K., & Zardast, M. (2016). Vitamin D supplementation and high-density lipoprotein cholesterol: A study in healthy school children. *Iran. J. Pediatr*, 26:e3311.
- Thomas, M. K., Lloyd-Jones, D. M., Thadhani, R. I., Shaw, A. C., Deraska, D. J., Kitch, B. T., Vamvakas, E. C., Dick, I. M., Prince, R. L., & Finkelstein, J. S. (1998). Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*, 338(12), 777-783.
- Tripkovic, L., Lambert, H., Hart, K., Smith, C. P., Bucca, G., Penson, S. D., Chope, G., Hyppönen, E., Berry, J., Vieth, R., & Lanham-New, S. (2012). Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 95(6), 1357-1364.
- Varshney, S., Khadgawat, R., Gahlot, M., Khandelwal, D., Oberoi, A., Yadav, R., Sreenivas, V., Gupta, N., & Tandon, N. (2019). Effect of high-dose Vitamin D supplementation on beta cell function in obese Asian-Indian children and adolescents: A randomized, double blind, active controlled study. *Indian J. Endocrinol. Metab*, 23, 545-551.
- Vink, A. S., Neumann, B., Lieve, K. V. V., Sinner, M. F., Hofman, N., El Kadi, S., Schoenmaker, M. H. A., Slaghekke, H. M. J., de Jong, J. S. S. G., Clur, S. B., Blom, N. A., Kääb, S., Wilde, A. A. M., & Postema, P. G. (2018). Determination and Interpretation of the QT Interval. *Circulation*, 138(21), 2345-2358.
- Walters, M. R., Wicker, D. C., & Riggle, P. C. (1986). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors identified in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 18(1), 67-72.
- Wang, G., Liu, X., Bartell, T. R., Pearson, C., Cheng, T. L., & Wang, X. (2019). Vitamin D Trajectories from Birth to Early Childhood and Elevated Systolic Blood Pressure During Childhood and Adolescence. *Hypertension*, 74, 421-430.
- Wayse, V., Yousafzai, A., Mogale, K., & Filteau, S. (2004). Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*, 58(4), 563-567.
- Wong, T., Davlouros, P. A., Li, W., Millington-Sanders, C., Francis, D. P., & Gatzoulis, M. A. Mechano-electrical interaction late after Fontan operation: relation between P-wave duration and dispersion, right atrial size, and atrial arrhythmias. *Circulation*, 109(19), 2319-2325.
- Yetkin, D. O., Kucukkaya, B., Turhan, M., & Oren, M. (2015). The effect of 25-hydroxyvitamin D levels on QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients. *Croat Med J*, 56(6), 525-530.

Yilmaz, R., & Demirbag, R. (2005). P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *J Electrocardiol*, 38(3), 279-284.

Yılmaz, Y., Keleşoğlu, Ş. & Gökay, F. (2022). Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratios in patients with primary hyperparathyroidism and their relationship with cardiac arrhythmic events. *Turk J Med Sci*, 52(2), 397-404.

Zhang, Y., Post, W.S., Dalal, D., Bansal, S., Blasco-Colmenares, E., Jan De Beur, S., Alonso, A., Soliman, E. S., Whitsel, E. A., Brugada, R., Tomaselli, G. F. & Guallar E. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium, phosphorus, and electrocardiographic QT interval duration: findings from NHANES III and ARIC. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(6), 1873-1882.



7. EKLER

Ek-1: Etik kurul kararı


SAKARYA
ÜNİVERSİTESİ

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-70470 - 177
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

14.10.2021

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji

İlgili : 24.09.2021 tarihli ve 177 sayılı düzeltme başvurusunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Çocuklarda D Vitamini Eksikliği İle Elektrokardiyografi Değişiklikleri Arasındaki İlişki" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 29.09.2021 tarih ve 09 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik
İmzalı Aşlı ile Aynıdır
29.09.2021

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Her belgeyi güvenli elektronik imza ile imzalamıştır.
Elektronik Kulu: 2020545428-Pis Kodu: 48215
Adres Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Karamuk Kampüsü, Kocaeli.
Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629
e-Posta: ilet@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Başlıca İsim: https://etkivizyon.com.tr/etik-kurulu/04-070470-050104-016214662-70470
Bilgi için: Yeliz Demir
Uzman: Birim Freah Sonmezhan

Telefon No: 2953129



