



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ, SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN
VARANK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**PALYATİF BAKIM SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA
VİTAMİN D, VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT
DÜZEYLERİNİN YATIŞ SÜRESİ VE MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. ZEYNEP KARADEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ, SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN
VARANK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**PALYATİF BAKIM SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA
VİTAMİN D, VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT
DÜZEYLERİNİN YATIŞ SÜRESİ VE MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. ZEYNEP KARADEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. UMUT SAFER

Tez Eş Danışmanı: Uzm. Dr. NEZAHAT MÜGE ÇATIKKAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca desteğini ve güvenini hissettiğim kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Umut SAFER'e,

Tıpta uzmanlık eğitimim sürecinde teorik ve pratik nosyon edinmem adına her daim desteklerini hissettiğim değerli hocam İç Hastalıkları Klinik sorumlumuz Prof. Dr. Beyza MACUNLUOĞLU ATAKAN ve saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Kadem ARSLAN'a

Tez çalışmamda ihtiyacım olan her konuda her zaman destek olan tez eş danışmanım Uzm. Dr. Nezahat Müge ÇATIKKAŞ'a

Tez sürecimin başladığı andan itibaren başım her sıkıştığında yardımlarını eksik etmeyen bana katlanan canım manevi ablam Öğr. Gör. Dr. Ayşe Mine YILMAZ'a ve başarılı kardeşim Dr. Zafer ALPARSLAN'A

Hayatım boyunca maddi manevi en büyük destekçilerim olan, her durumda yanımda olan beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan her daim bana güvenen ve başaracağıma inanan başta canım babam Mahmut KARADEMİR'e, biricik annem Selma KARADEMİR'e , sevgili abim Behlül KARADEMİR'e, hayatımı onsuz düşünemediğim her anımda yanımda olan canım ablam Prof. Dr. Betül YILMAZ'a ve iyi günde kötü günde her daim yanımda olan her zorluğumda elini omzumda hissettiğim canım eşim Dr. Atilla İMAMOĞLU'na

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Zeynep KARADEMİR

ÖZET

Palyatif Bakım Servisinde Yatan Hastalarda Vitamin D, Vitamin B12 Ve Folik Asit Düzeylerinin Yatış Süresi Ve Mortalite İle İlişkisinin İncelenmesi

Amaç: Palyatif bakım servisinde yatan hastalarda vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin yatış süresi ve mortalite ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi palyatif bakım servisinde Kasım 2020-Kasım 2022 tarihleri arasında yatan 18 yaş ve üstü hastalar dahil edildi. Bu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi. Komorbid hastalıklar, yatış süreleri, 1 aylık sağ kalım durumları kaydedildi. Gruplar arası karşılaştırmalar niteliksel verilerde Ki-kare testi, tek yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri ile değerlendirildi. İki bağımsız grup karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yatış süresi ve mortalite ile bağımsız ilişkili faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 110 hastanın yaş ortalaması $73,54 \pm 15,90$ idi ve hastaların %43,6'sı erkek, %56,4'ü kadındı. 65 yaş altı hastaların oranı %21,8 olup 65 yaş ve üstü hastaların oranı ise %78,2 idi. Hastaların vitamin D ortalaması $15,76 \pm 13,92$ mcg/l; vitamin B12 ortalaması $755,81 \pm 521,28$ ng/l ve folik asit ortalaması $7,30 \pm 4,61$ mcg/l idi. Hastaların ortalama yatış süresi $33,34 \pm 32,83$ gün idi. Vitamin D, vitamin B12 ve folik asit sınıflandırmaları ile yatış süresi arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Eksitus olan hastaların vitamin B12 düzeyleri sağ kalan hastaların vitamin B12 düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,0001$). Sağ kalan erkek hastaların vitamin B12 düzeyleri; eksitus olan erkek hastaların vitamin B12 düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0,011$). Sağ kalan hastaların vitamin D ve folik asit düzeyleri ile eksitus olan hastaların vitamin D ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Vitamin B12 düzeyi yüksek olan hastalarda komorbidite sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,016$).

Sonuçlar: Çalışmamızda, vitamin B12 yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Sonuçlarımızın genelleştirilebilirliği açısından vitamin düzeyleri ile yatış süresi ve mortalite arasındaki ilişkileri inceleyen çok merkezli, longitudinal çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Palyatif bakım, mortalite, komorbidite, vitamin B12, vitamin D, folik asit

ABSTRACT

Investigation of the Relationship of Vitamin D, Vitamin B12, and Folic Acid Levels with Length of Hospitalization and Mortality in Patients Hospitalized in Palliative Care Service

Objective: The study aimed to investigate the relationship between vitamin D, vitamin B12, and folic acid levels and length of hospitalization and mortality in patients hospitalized in a palliative care service.

Materials and Methods: Patients aged 18 years and older who were hospitalized in the palliative care service of Sancaktepe Sehit Prof. Dr. Ilhan Varank Training and Research Hospital between November 2020 and November 2022 were included in our study. Demographic, clinical, and laboratory findings of these patients were analyzed retrospectively. Comorbid diseases, length of hospitalization, and 1-month survival were recorded. Comparisons between groups were evaluated by the Chi-square test, one-way ANOVA, and Kruskal-Wallis tests for qualitative data. Independent sample t-test and Mann-Whitney U test were used to compare two independent groups. Factors independently associated with the length of hospitalization and mortality were assessed by logistic regression analysis.

Results: The mean age of the 110 patients included in the study was 73.54 ± 15.90 years and 43.6% of the patients were male and 56.4% were female. The ratio of patients under 65 years of age was 21.8% and the ratio of patients 65 years and over was 78.2%. The mean vitamin D level was 15.76 ± 13.92 mcg/l, vitamin B12 level was 755.81 ± 521.28 ng/l, and folic acid level was 7.30 ± 4.61 mcg/l. The mean duration of hospitalization was 33.34 ± 32.83 days. No significant difference was found between vitamin D, vitamin B12, and folic acid classifications and length of hospitalization. Vitamin B12 levels of the deceased patients were significantly higher than the vitamin B12 levels of the surviving patients ($p < 0.0001$). There was no significant difference between vitamin D and folic acid levels of the surviving patients and vitamin D and folic acid levels of the excised patients. The number of comorbidities was significantly higher in patients with higher vitamin B12 levels ($p = 0.016$).

Conclusions: In our study, we found a significant relationship between higher vitamin B12 levels and mortality. Multicenter, longitudinal studies examining the association between vitamin levels and length of hospitalization and mortality are needed for the generalizability of our results.

Keywords: Palliative care, mortality, comorbidity, vitamin B12, vitamin D, folic acid

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
TABLOLAR LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Palyatif Bakım	2
2.1.1. Palyatif Bakım Amacı ve İlkeleri	2
2.1.2. Palyatif Bakım Hizmetleri	3
2.1.3. Palyatif Bakım Hastalarında Klinik Değerlendirme	3
2.2 Palyatif Bakımda Vitaminlerin Önemi	4
3.2.1. Vitamin D	5
3.2.2. Vitamin B12	6
3.2.3. Folik Asit	8
2.3 Hastanede yatış süresi, Komorbidite ve Mortalite.....	10
2.4. Charlson Komorbidite İndeksi(CKI)	10
3.GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Değişkenleri	12
3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR.....	41
8. ÖZGEÇMİŞ.....	48
9. EKLER... ..	49

KISALTMALAR LİSTESİ

CKİ: Charlson komorbidite indeksi

RR: Rölatif Risk

OR: Odds Ratio

DM: Diabetes Mellitus

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

SPSS 21: Statistical Package for the Social Sciences, version 21

Min: Minimum

Maks: Maksimum

ANOVA: Analysis of Variance

mcg/l: Mikrogram/litre

ng/l: Nanogram/litre

PTH: Parathormon

PABA: P-amino benzoik asit

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 2: Cinsiyete göre ve <65 yaş, ≥65 yaşa göre 1 aylık sağ kalım

Tablo 3: Vitamin D ve CKİ için Gruplar arası p değerleri

Tablo 4: Vitamin B12 ve CKi için Gruplar arası p değerleri

Tablo 5: Folik asit ve CKİ için Gruplar arası p değerleri

Tablo 6: D vitamini 30 mcg/l düzeyine göre, 20 mcg/l düzeyine göre ve <10, 10-19, 20-29 ve ≥30 mcg/l düzeylerine göre 1 aylık sağ kalım

Tablo 7: B12 vitamini <197, 197-771 ve >771 ng/l düzeylerine göre ve 300 ng/l düzeylerine göre 1 aylık sağ kalım

Tablo 8: Folik asit <4,8 , 4,8-37,3 ve >37,3 mcg/l düzeylerine göre 1 aylık sağ kalım

Tablo 9: Mortalite ile bağımsız ilişkili faktörleri inceleyen lojistik regresyon analizi

Tablo 10: Yatış süresi ile bağımsız ilişkili faktörleri inceleyen lojistik regresyon analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) için ölçülen parametreleri gösteren şekil

Şekil 2: Vitamin D düzeyleri ile yatış sürelerinin karşılaştırılması

Şekil 3: Vitamin B12 düzeyleri ile yatış sürelerinin karşılaştırılması

Şekil 4: Folik asit düzeyleri ile yatış sürelerinin karşılaştırılması

Şekil 5: CKİ grupları ile yatış sürelerinin karşılaştırılması

Şekil 6: Vitamin D düzeyleri ile Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ)' nin karşılaştırılması

Şekil 7: Vitamin B12 düzeyleri ile Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ)' nin karşılaştırılması

Şekil 8: Folik asit düzeyleri ile Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ)' nin karşılaştırılması

Şekil 9: D vitamini, B12 vitamini ve Folik asit düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım oranları

Şekil 10: Cinsiyete göre D vitamini düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım

Şekil 11: Cinsiyete göre Vitamin B12 düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım

Şekil 12: Cinsiyete göre Folik asit düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım

Şekil 13: Yaşa göre ayrılan hastaların CKİ skorları

Şekil 14: Vitamin D düzeyi 30 mcg/l, 20 mcg/l ve <10, 10-19, 20-29 ve ≥30 mcg/l değerlerine göre ayrılan hastaların CKİ skorları

Şekil 15: Vitamin B12 düzeyi 300 ng/l ve <197 , 197-771, >771 ng/l değerlerine göre ayrılan hastaların CKİ skorları

Şekil 16: Folik asit düzeyi <4,8 ve 4,8-37,3 mcg/l değerlerine göre ayrılan hastaların CKİ skorları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Palyatif bakım, yaşamı tehdit eden hastalıklarla ilişkili fiziksel, psikolojik, sosyal veya manevi zorluklarla karşı karşıya kalan hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini artıran bir yaklaşımdır. Ağrının ve fiziksel, psikososyal veya manevi birçok sorunun erken tespiti, doğru değerlendirilmesi ve tedavisi acıyı önler ve hafifletir. Palyatif bakım, hastaya ve ailesine destek olmak amacı ile doktorlar, hemşireler, sağlık görevlileri, eczacılar, fizyoterapistler ve gönüllüler de dahil olmak üzere önemli rollere sahip olan çeşitli profesyoneller tarafından sunulan bir dizi hizmeti içerir.

Palyatif bakım hastaları şikayet, semptom ve fizik muayenelerine dayanılarak değerlendirildiğinde; bir çok biyokimyasal parametreler ve gerekli vitamin düzeyleri bakılarak incelenir.

Vitaminler, tüm hastalarda olduğu gibi palyatif bakım hastalarında da beslenme eksikliklerini gidermek ve genel sağlık durumlarını desteklemek amacıyla önemli role sahiptir. Her hastanın klinik değerlendirilmesine göre önerilen vitaminler farklılık gösterir. Bu sebeple hastanın fizik muayene ve genel durum değerlendirmesi çok önemlidir. Palyatif bakım hastalarının ön planda ihtiyaç duyduğu vitaminler; vitamin D, vitamin B12 ve folik asit olarak sıralanır.

Bu çalışmaya palyatif bakım servisinde yatan ve vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakılmış olan hastalar dahil edildi. Bu çalışmada palyatif bakım servisinde yatan hastalarda vitamin düzeylerinin yatış süresi ve mortalite ile etkisi olup olmadığı incelendi. Bu değerlendirme ile palyatif bakım servisinde yatan hastalar için vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin takibinin yatış süresini ve mortalite oranlarını düşürücü katkılarının olması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Palyatif Bakım

Palyatif bakım, yaşamı tehdit eden hastalıklarla ilişkili fiziksel, psikolojik, sosyal veya manevi zorluklarla karşı karşıya kalan hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini artıran bir yaklaşımdır. Ağrının ve fiziksel, psikososyal veya manevi birçok sorunun erken tespiti, doğru değerlendirilmesi ve tedavisi acıyı önler ve hafifletir. Palyatif bakım, hastaya ve ailesine destek olmak amacı ile doktorlar, hemşireler, sağlık görevlileri, eczacılar, fizyoterapistler ve gönüllüler de dahil olmak üzere önemli rollere sahip olan çeşitli profesyoneller tarafından sunulan bir dizi hizmeti içerir (1,2).

Her yıl, dünya popülasyonunun 25,7 milyonu yaşamının son yılında olmak üzere, tahminen 56,8 milyon kişi palyatif bakıma ihtiyaç duymaktadır. Dünya çapında palyatif bakıma ihtiyaç duyan kişilerin yalnızca %14'ü şu anda bu yardımı alabilmektedir.

Palyatif bakıma erişim istenilen düzeyde olmayıp, erişimi iyileştirmek için sağlık profesyonelleri arasında palyatif bakım konusunda yeterli ulusal politikalara, programlara, kaynaklara ve eğitime acilen ihtiyaç vardır. Nüfusun yaşlanması ve hastalıkların artan yükünün bir sonucu olarak palyatif bakıma olan küresel ihtiyaç artmaya devam edecektir. Palyatif bakımın erken verilmesi, gereksiz hastaneye yatışları ve sağlık hizmetlerinin kullanımını azaltır (3).

2.1.1 Palyatif Bakım Amacı ve İlkeleri

Palyatif Bakım;

- Başta ağrı olmak üzere tüm semptomlara yönelik rahatlama hedefler.
- Yaşam süresinin uzamasını ve yaşam kalitesinin artırılmasını destekler ve hastalıkların seyrine olumlu etki edebilir.
- Ölüm sürecinin doğal karşılanması adına hasta ve hasta yakınlarına destek sağlar.
- Ölümü çabuklaştırma veya geciktirme amacı gütmeyiz.
- Aile yakınlarına hastalık ve ölüm süreci ile baş edebilme konusunda destek sağlar.
- Yas süreci ile baş edilemeyen durumlarda danışmanlık sağlayıp, hastalar ve aile bireylerinin ihtiyaçlarına cevap verebilmek için ekip çalışması kullanır (4,5,6).

2.1.2 Palyatif Bakım Hizmetleri

Ülkemizde Türk Onkoloji Grubu tarafından palyatif bakım çalışmaları ilk olarak 1989 yılında başlatılmıştır. İlk etapta kanser hastalarına ve bu hastaların ağrı tedavilerine yönelik olarak algoloji kliniklerinde “Palyatif Bakım Birimleri” oluşturulmuştur. Türk Onkoloji Vakfı 1993-1997 yıllarında kanserli hastalara uzun süreli palyatif bakım verebilen bir kuruluş olan “Kanser Bakımevi” ni İstanbul’da faaliyete açmıştır.

2006 yılında terminal dönemde olan kanser hastalarına disiplinler arası bakım sağlamak amacıyla Palyatif Bakım Derneği kurulmuştur (7,9).

Sağlık Bakanlığı 2010 yılında Palyatif bakım hakkında organizasyon modeli geliştirmiş ve bu modele göre palyatif bakım birinci, ikinci, üçüncü basamak şeklinde ayrılmıştır. Birinci basamak ‘evde sağlık hizmeti’ olarak başlatılmıştır. Birinci basamakta; aile hekimleri, evde bakım ekipleri, sivil toplum kuruluşları ve belediyeler yer almaktadır. Palyatif bakım hastalarında ağrı, yara bakımı, ilaç uygulamaları gibi basit müdahaleler birinci basamakta gerçekleştirilir. Hastanın sorunları birinci basamakta çözüme kavuşturulamaz ise ikinci ya da üçüncü basamağa sevki yapılır. İkinci basamak hizmetler, hastanelerde multidisipliner ekip tarafından gerçekleştirilir. Üçüncü basamak hizmetler ; palyatif bakım hizmetleri veren üçüncü basamak hastane merkezlerinde gerçekleştirilir. Üçüncü basamakta değişik alanlardan uzman hekimler, palyatif bakım hemşireleri, psikologlar, diyetisyenler ve din alanındaki uzman insanlar palyatif bakım ekibini oluşturur (8,9,10).

‘Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge’ 07.07.2015/253 tarih/sayı ile yürürlüğe girmiştir. Bu yönerge ile palyatif bakım merkezlerinin kurulması, fiziki şartlar ve bulunması gereken asgari donanımlar, asgari personel standartı, çalışan personellerin görev yetki ve sorumlulukları, hekimin görev yetki ve sorumlulukları, merkezin çalışma prensipleri, eğitim ve denetime ilişkin usul ve esasları belirlenmiştir (11).

2.1.3. Palyatif Bakım Hastalarında Klinik Değerlendirme

Kronik hastalıklar; yaşlanan popülasyon ile artmakta ve bu bağlamda komorbiditesi yüksek pek çok hasta palyatif bakım servislerine yatırılmaktadır. Palyatif bakım servisinde yatan hastaların mevcut komorbid hastalıklarına göre ilgili branşlara

konsülte edilmeleri ile alınan görüşler multidisipliner yaklaşımı kolaylaştırmaktadır (12). Palyatif Bakım hastalarında en sık görülen semptom ve bulgular ağrı, nefes darlığı, halsizlik, dolaşım bozukluğu, malnütrisyon, ödem, demans, deliryum, anksiyete, oryantasyon bozukluğu, sindirim sistemi problemleri ve bası yaralarıdır (13). Palyatif bakımda hizmet verilecek hastalıklar; kanserler, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer gibi ileri dönem organ yetmezlikleri, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, demans, Alzheimer, motor nöron hastalıkları, çocuklarda bazı genetik, konjenital ve ilerleyici hastalıklar, Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu(AIDS), diyabet, romatoid artrit, ilaca dirençli tüberküloz vb. sayılabilir (9,14,15).

Palyatif bakım hastalarında genel iyilik halini belirleyen en önemli belirteç; performans durumudur. Performans durumunun değerlendirilmesi hastaların yaşam kalitesini ölçmek amacıyla kullanılır (16).

Palyatif bakım hastalarının performans durumu değerlendirirken çeşitli skorlama yöntemleri kullanılır. Palyatif Performans Skalası, Palyatif Prognostik İndeks gibi (17,18).

2.2 Palyatif Bakımda Vitaminlerin Önemi

Vitaminler, tüm hastalarda olduğu gibi palyatif bakım hastalarında da beslenme eksikliklerini gidermek ve genel sağlık durumlarını desteklemek amacıyla önemli role sahiptir. Her hastanın klinik değerlendirilmesine göre önerilen vitaminler farklılık gösterir. Bu sebeple hastanın fizik muayene ve genel durum değerlendirmesi çok önemlidir. Palyatif bakım hastalarının ön planda ihtiyaç duyduğu vitaminler; vitamin D, vitamin B12, folik asit, vitamin C, vitamin E, vitamin A olarak sıralanır.

Vollbracht ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada palyatif bakımda yatan hastalarda düşük vitamin B, C ve D düzeyleri tayin edilmiştir ve vitamin düzeylerinin birçok semptom ve bulguya etki ettiği görülmüştür (19).

2.2.1 Vitamin D

Vitamin D; hormon benzeri görevleri olan geniş bir sekosteroid sınıfını tanımlayan ve yağda çözünen vitaminler grubundadır. D vitaminin, ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferol (D3) olmak üzere iki biyolojik formu bulunur. Her iki formun biyolojik kökenleri farklıdır. Ergokalsiferol bitkisel kaynaklı olup en çok maya ve mantarlarda bulunan ergosterolün morötesi ışınlarla maruz kalmasıyla oluşurken, kolekalsiferol güneş ışınlarının etkisiyle deride endojen olarak sentezlenir.

D vitamini cildin epidermal bölgesinde yer alan 7-dehidrokolesterolün fotokimyasal reaksiyonları sonucu üretilir. Ultraviyole B (UVB) ışınları epidermise nüfuz ederek 7-dehidrokolesterolden D3 vitamini oluşur. D3 vitamini ve yiyeceklerden emilen D vitamini (D3/kolekalsiferol veya D2/ergokalsiferol) karaciğere ulaşıp sitokrom 25-hidroksilaz enzimi ile etkileşir. Bunun sonucunda 25(OH)D2'yi ve 25(OH)D3'ü içeren 25- hidroksivitamin D veya 25(OH)D oluşur. Meydana gelen bu 25(OH)D molekülleri, böbreklerde sitokrom 1-alfa-hidroksilaz enzimi ile reaksiyona girer ve sonuç olarak, vitamin D'nin aktif formu olan kalsitriol (1-alfa,25-dihidroksivitamin D3 veya 1,25(OH)2D) üretilmiş olur (20).

Aktif vitamin D temel olarak böbrek, ince barsak ve kemik üzerine etki ederek, parathormon (PTH) ile birlikte kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde görev alır . PTH düzeylerine bağlı olarak kalsiyum ve fosfor seviyelerini regüle eder, kemik homeostazında temel bir role sahiptir (22).

Vitamin D bu görevlerinin yanı sıra vücudun büyüme ve gelişmesi ve bağışıklıktaki önemli rolleri ile bilinir. Ayrıca kanser, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, depresyon, otoimmünite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkileri incelenmektedir (23). Böbreklerdeki sitokrom 1-alfa-hidroksilaz enzimi ile oluşan kalsitriol reaksiyona girer ve sonuç olarak, vitamin D'nin aktif formu olan kalsitriol üretimi, PTH, kalsiyum, serum fosfor ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) başta olmak üzere birçok faktörden etkilenir (22). Vitamin D; dolaşımda yaklaşık %85 oranında D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) ve (%14,6) albümine bağlanırlar (20,22,23). Dolaşımdaki vitamin D'nin ana taşıyıcısı; D vitamini bağlayıcı protein (DBP) olup hedef dokularda vitamin D konsantrasyonunu ve biyoyararlanımını

düzenlemede önemli role sahiptir. Serumda D vitamininin yaklaşık % 0,4-3'ü serbest olarak bulunur. Özellikle gebelerde, hemodiyaliz hastalarında, kronik böbrek hastalığında, karaciğer yetmezliğinde, mesane ve pankreas kanserlerinde, serumda serbest 25(OH)D ölçümünün, toplam 25(OH)D ölçümünden daha iyi tanısallık bilgi sağladığı gösterilmiştir (24). Tüm dünyada vitamin D durumunun en geçerli belirleyicisi olarak total 25(OH)D kabul edilmiştir. Bunun nedeni; yaklaşık 20 gün gibi uzun bir yarı ömrünün olması ve rutin analizler ile kolay tanımlanabilir olmasıdır. Bununla birlikte, 25(OH) D'nin optimum eşik konsantrasyonu halen tartışılmaktadır. Vitamin D eksikliği dünya genelinde küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. 25(OH)D3 düzeylerinde eksiklik <20 ng/ml, yetersizlik 21-29 ng/ml, yeterli düzey ise >30 ng/ml olarak tanımlanmaktadır. Bu üç tanımlama içerisinde Türkiye'de ise en sık gözlenen vitamin D eksikliğidir (52-56). Institute of Medicine (IOM) kemik sağlığı için 50 nmol/L'nin (20 ng/mL) üzerindeki düzeyleri önermektedir (24). Vitamin D takviyesi ve hangi formun daha etkili olduğu güncel bir karmaşa yaratmıştır. Hastaların vitamin D desteğine verdiği yanıtlar da farklılık gösterebildiğinden bazen tedaviye rağmen dirençli vitamin D yetersizliği gözlenebilmektedir (25).

2.2.2 Vitamin B12

Vitamin B12 (kobalamin), suda çözünür vitaminlerden biridir ve insan vücudu tarafından sentezlenemez. DNA sentezi, alyuvar üretimi, normal nörolojik fonksiyon sağlamak için gereklidir. Balık, et, süt gibi hayvansal proteinlerin tüketilmesi ile elde edilir. Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada 60 yaşın altında; vitamin B12 eksikliği prevalansı yaklaşık %6 ve 60 yaş ve üzerindekilerde ise yaklaşık %20'dir. Bunların sadece %5-10'u klinik olarak semptomatiktir (26).

Vitamin B12 öncelikli olarak sinir sistemine etki eder. Periferik ve merkezi sinir sisteminde miyelinizasyonunda görev alır. Kobalamin eksikliğinin en önemli nedeni atrofik gastrittir. Parietal hücre ve/veya intrinsek faktöre karşı oluşan antikorların tetiklediği otoimmün gastrit, ortalama 10 yıl içinde kronik atrofik gastrite dönüşür. Bu durum kobalamin emiliminin bozulmasına buna bağlı olarak da pernisiyöz anemiye neden olur. Perisiyöz anemi, diyetle yeterli düzeyde B12 vitamini alım azlığı; bu vitaminin eksikliğine neden olmaktadır (27). Vitamin B12 eksikliği ile; periferik nöropati, vibrasyon ve propriosepsiyon duyu kaybı, bilişsel bozukluk gibi birçok tablo

ortaya çıkar. Vitamin B12; DNA sentezinde de görev aldığından eksikliğinde DNA sentezinin etkilenmesi ile hematolojik problemler meydana gelir. Makrositer megaloblastik anemi, tromsitoz, trombositopeni, lökopeni, pansitopeni görülebilir (28). Ayrıca vitiligo, ikterik görünüm, hiperpigmentasyon ve glossit gibi bulgular da vitamin B12 eksikliğinde görülebilir (29). Diyabetes mellitus tedavisinde verilen metformin ve uzun süreli histamin reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri gibi mide asidi baskılayıcı ilaçların kullanımına bağlı olarak da vitamin B12 eksikliği görülebilmektedir (26). Vitamin B12 ve folat düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında ilişki vardır. Çünkü Vitamin B12 ve folik asit homosistein metabolizmasında kofaktör olarak kullanıldığından eksikliğinde homosistein düzeyleri etkilenir. Folat eksikliğinde olduğu gibi B12 eksikliğinde de homosistein düzeyi yükselir. Homosistein artışı ile vasküler endotel ve düz kas hücreleri etkilenir ve subklinik arter yapısı ve işlevinde meydana gelen değişiklikler gibi birkaç farklı mekanizma ile kardiyovasküler hastalık oluşumuna aracılık edebilir (30).

Vitamin B12 düzeyinin ölçülmesinde; ilk aşamada en yararlı test serum kobalamin düzeyi ölçümüdür ancak B12 düzeylerinin klinik bulgularla birlikte yorumlanması daha önemlidir. Bunun nedeni; ölçülen B12 düzeyi metabolik olarak aktif olan düzeyi değil total miktarı gösterir, vitamin B12 düzeyi her zaman klinik semptomlarla korelasyon göstermeyebilir ve referans aralıkları laboratuvara göre değişebilir. Vitamin B12 eksikliği olan hastaların sadece %60'ı anemiktir. Serum düzeyleri normalin alt sınırında olanların %30 kadarında anemi ve nörolojik bulgular vardır. Klinik şüphe olduğu halde serum düzeyleri normal bulunuyorsa homosistein veya metil malonik asit gibi kobalamin aktivitesinin belirteçlerine bakmak, idrarda formiminoglutamik asit atılımının arttığını saptamak faydalıdır. Vitamin B12 eksikliğinin dört aşaması bulunmaktadır bunlar sırası ile; negatif B12 dengesi, vitamin B12 eksikliği, B12 eksikliğine bağlı azalmış eritropoez, B12 eksikliğine bağlı anemidir. Hasta anemik hale gelmeden önce nörolojik semptomlar başlayabilir. Tedavi ile anemi düzelir fakat nörolojik semptomlar geri dönüşümsüz olabilir (27,31,32,33,34,36). Makrositer anemi, parestezi gibi açıklanamayan nörolojik bulgular, uzun süreli vejeteryan diyet, ağır depresyon, uzun süre H2 reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörü kullanımı, mide ve ince barsak cerrahisi, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi durumlar mevcut ise vitamin B12 eksikliğinden

şüphelenilmelidir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı artmış eritrosit harabiyeti nedeniyle LDH ve indirekt bilirubin orta derecede yükselebilir, retikülosit sayısı düşebilir (27,35,36). Parsiyel gastrektomili hastaların %10-30'unda vitamin B12 yetersiz emilir. İnflamatuar barsak hastalıkları ve bakteriyel aşırı çoğalması olanlarda da B12 vitamini yetersiz emilir, bu hastalıkların çoğunun sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (35). Pernisiyöz anemide yüksek oral doz veya parenteral tedavi gerekir. Tedavi sonrası hastalar hematolojik olarak cevap verirken nörolojik bulguları olanların yarısı, psikiyatrik hastaların ise sadece çok az bir kısmı klinik olarak yanıt verir (32).

2.2.3 Folik Asit

Folik asit; pterin halkasına p-amino benzoik asidin (PABA) eklenmesi ve glutamik asidin konjuge edilmesi ile oluşur. İnsanlar PABA sentez edemezler veya ilk glutamik asidi pterin halka yapısına ekleyemezler. Folik asit; aminoasit, pürin ve pirimidin ara metabolizmasında yer alır. Ayrıca anti-hemorajik bir vitamindir ve anti-anemik etkisi dolayısı ile vitamin B12 ile yakından ilişkilidir. Yeşil yapraklı sebzelerde bulunmakla birlikte süt ürünleri, pişmiş karaciğer, böbrek, mantar, muz, portakal suyu, fındık, fıstık, buğdaygiller ve tahılgiller gibi gıdalarda da bulunur (37,38).

Folik asit eksikliği; atipik diyeti olanlarda, kötü beslenenlerde, alkoliklerde ve hemolitik anemi, neoplazi gibi folat kullanımının arttığı durumlarda görülür. Trianteren, trimetoprim, nitrofurantoin, methotreksat, antikonvulzanlar gibi ilaçlar da folat malabsorbsiyonuna neden olur (33,35). Gebelik ve süt verme gibi folik asit gereksinimin artması, özellikle jejunumu etkileyen ince barsak patolojilerine bağlı emilimin yetersiz olması sonucu gelişebilir. Normal folik asit düzeyine sahip olunabilmesi için günlük alınması gereken folik asit miktarı 0,5 µg'dir. Gıdalarla alınması gereken folik asit miktarı 400 µg'dir. Fetal hayatın erken dönemlerinde nöral tüp gelişimi folik asit varlığına bağlıdır (33,35,39,40).

Folik asit emilimi; pH 5,5'de aktive olan çinko bağımlı enzimler aracılığı ile jejunumda gerçekleşir. Hücre içindeki folik asitin %35'i mitokondride; %30'u serbest halde geri kalan kısmı ise nonspesifik olarak albümine bağlı olarak bulunur. Folik asit yeterli miktarda alınmadığı takdirde birkaç ayda hematopoezi sağlayamayacak kadar azalır (37).

Folik asit eksikliğinin ilk belirtisi, DNA sentezi için gerekli olan pürin ve timidin sentezinin azalması sonucu gelişen megaloblastik anemidir. Folik asit düzeyinin azalması ile hemoglobin düzeyi düşer ve megaloblast hücrelerinin morfolojik yapılarında değişiklik olur ve bununla beraber trombosit ve lökosit oluşumu bozulur (38).

Folik asit eksikliği makrositer anemiye neden olur fakat hastaların %25'inde normositer anemi de görülebilir. Folik asit ve B12 vitamini eksikliğinde benzer semptom, periferik yayma ve kemik iliği bulguları görülür. Ancak B12 eksikliğinde nörolojik semptomlar varken; folik asit eksikliğinde nörolojik semptomlar görülmez (31,33).

Yaşlılık döneminde görülen folat düzeyindeki azalma öncelikli olarak diyete bağlıdır. Bu nedenle iyi beslenen yaşlılarda folik asit eksikliği beklenmez. Kısıtlı sosyoekonomik durum ve hastanın mevcut komorbid hastalıklarına sekonder yetersiz beslenme, yaşla beraber karaciğer fonksiyonlarında bozulma folik asit metabolizmasını sekteye uğratmakta ve dolayısı ile folat düzeyini etkilemektedir. Bunlara ek olarak yaş ile beraber intestinal folat absorpsiyonu bozulur ve folik asit düzeyi azalır (34).

Folik asitin , vitamin B12 ile diğer bir benzerliği; serum folat düzeyinin çok güvenilir bir gösterge olmamasıdır. Bu durum ölçümlerde dalgalanma gösterebilmesi ve vücut depolarını yansıtmamasından dolayıdır (31,33). Bu nedenle eritrosit içi folat düzeyi daha güvenilir bir göstergedir (150 pg/l). Hastaların %90'ında serum homosistein düzeyi yüksektir ve serum folat düzeyleri düşük, normal olanları saptamada yararlı bir testtir. Metil malonik asit düzeyi normaldir. Serum homosistein yüksekliği ile beraber metilmalonik asit düzeyi de yüksekse B12 eksikliği düşünölmelidir (35,36). Vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi folik asit tedavisi ile düzelir fakat nörolojik bulgular düzelmez. Bu yüzden folik asit eksikliği ile birlikte vitamin B12 eksikliği olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır (42). Folik asit eksikliği tedavisinde günde 1-5 mg oral folik asit verilir. Tam düzelme 6-8 haftada sağlanır (27,33).

2.3 Hastanede Yatış Süresi, Komorbidite ve Mortalite

Palyatif bakımda hastanede yatış süresi birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Bunlar arasında yaş, komorbid hastalıklar, bakteriyel enfeksiyon gibi faktörler başta sayılmaktadır (48,49). Bunun yanısıra palyatif bakımdaki birçok hastada gözlenen vitamin düzeylerindeki eksiklikler dolaylı yoldan hastalıklarla bağlantılı olarak yatış süresinde önemli yer tutmaktadır (50).

Komorbidite; kronik hastalığı mevcut olan kişide, klinik gidişatına etki eden yeni, farklı bir tıbbi durumun ortaya çıkmasıdır. Komorbid hastalıkların bilinmesi; altta yatan hastalık dinamiklerinin verimli şekilde anlaşılmasına ve tedavi planının oluşmasına katkı sağlar. Hastaların bütünsel yaklaşımına büyük fayda sunmakla beraber mortalite üzerine etkisi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Hastalıkların mortalite üzerine etkisine anlamak amacı ile birçok istatistiksel çalışma modelleri belirlenmiştir (43). Bu çalışmada kullanılan test Charlson komorbidite indeksi testidir.

2.4 Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ)

Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ); 1987’de hastaların komorbiditelerini sınıflayarak ve ağırlığını ölçerek hastaların bir yıllık mortalitesini tahmin etmek için tasarlanmış bir mortalite belirtecidir. Bu indeks ile hastaların klinik durumları hakkında tanımlama yapılırken karışıklık meydana gelmemesinin yanı sıra; hastaların komorbiditelerinin standardizasyonu, öngörülen değerler, hasta hakkında ayrıntılı tıbbi verilerin elde edilmesi amaçlanır. Yanlış ve eksik adlandırılan komorbiditelerin önüne geçilmesi hedeflenerek düzenlenmiştir. Bu indeks; Charlson ve arkadaşları tarafından New York Hospital İç Hastalıkları Kliniği’ne kabul edilen 559 hastanın gözden geçirilmesi ile ve ilişkili komorbiditelerin bir yıllık mortalite ile ilişkilendirilmesiyle oluşturulmuştur. Charlson komorbidite İndeksi birçok komorbidite değişkenleri göz önüne alınarak tasarlandığında 19 tıbbi durumun bir yıllık mortalite üzerine ilişkisi bulunmuştur (44).

Bu çalışmada başlangıçta meme kanserli hastalar için geliştirilmesi planlanmış olup, değerlendirmeler sonucunda Charlson ve arkadaşları tarafından hastalık yükünün bir belirteci ve mortalite tahmininde güçlü bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Renal

hastalıklar, karaciğer hastalıkları, serebrovasküler olaylar, yoğun bakım ve kanser, dahil olmak üzere çeşitli hastalık alt gruplarındaki mortaliteyi ölçmesi için değerlendirilmiştir (45). Aynı zamanda, CKİ'nin Türkçe validasyonu da bulunmaktadır (46).

Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson Comorbidity Index

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Charlson Komorbidite İndeksi			Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi				
		var	yok		var	yok	
1	Miyokard enfarktüsü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	Koroner arter hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Konjestif kalp yetmezliği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	Konjestif kalp yetmezliği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Periferik vasküler hastalık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	Periferik vasküler hastalık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Serebrovasküler hastalık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	Serebrovasküler hastalık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Demans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5	Demans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Kronik Akciğer Hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6	Kronik Akciğer Hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Konnektif doku hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7	Konnektif doku hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Peptik ülser hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8	Peptik ülser hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9	Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Diyabet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10	Diyabet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Hemipleji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	11	Hemipleji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Orta-şiddetli böbrek hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12	Orta-şiddetli böbrek hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Son organ hasarı yapan diyabet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13	Son organ hasarı yapan diyabet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Herhangi tümör varlığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14	Herhangi tümör varlığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Lösemi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15	Lösemi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Lenfoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16	Lenfoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Orta-şiddetli karaciğer hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17	Orta-şiddetli karaciğer hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Metastatik solid tümör	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18	Metastatik solid tümör	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	AIDS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19	AIDS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83

Beddhu S, Bruns FJ, Sait M, Seddon P, Zaidi ML (2000) Am J Med. 2000 Jun 1;108(8):609-13

40 yaşından sonra her 10 yıl için ilave 1 puan eklenir.

Toplam Puan: _____

Şekil 1: Charlson Komorbidite İndeksi için ölçülen parametreleri gösteren şekil (<https://www.fronline.com/charlson-komorbidite-indeksi/>. Erişim tarihi 13.12.2023 (47))

Charlson Komorbidite İndeksi; 1 – 6 arasında puanlandırılmış 19 tıbbi durum içermektedir. Total skor 0 – 37 arasında değişmektedir. İndeksin tasarlanma aşamasında her bir komorbid hastalık için mortalite 12 ay içinde bir rölatif mortalite riskine çevrilmiştir. Puanlama skorları her bir durumun rölatif riskine göre kararlaştırılmıştır. Örneğin $RR < 1,5$ ise 1 puan, $RR \geq 1,5 - 2,5 <$ ise 2 puan, $RR \geq 2,5 - 3,5 <$ ise 3 puan ve iki durum için (metastatik solid tümör ve AIDS) ise 6 puan olarak kararlaştırılmıştır.

Puanlamalar sonucunda ortaya çıkan skorlar toplam komorbidite skorunu elde etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca CKİ'nin doğrulama fazında yaş bir komorbid durumdan ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu indekste artan yaşın etkisini hesaplamak için 40 yaştan sonra her dekad için CKİ skoruna 1 puan eklenmektedir ve bu indeks hesaplamasında yaş kullanıldığında Modifiye CKİ olarak adlandırılmaktadır (44). Charlson Komorbidite İndeksi kolay kullanımı, hızlı puanlama sağlaması, diğer indekslerden ayrılabilir olması nedeni ile yaygın kullanılmaktadır. Charlson Komorbidite İndeksi'nin temel kısıtlılıkları ise sadece indekste belirlenen 19 komorbid durumun içermesi, malign olmayan hematolojik hastalıkların (örneğin, anemi gibi) dışlanması ve 6 ayın altındaki sonuçlar için prediktif yeteneğinin azalmasıdır (52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Palyatif Bakım Servisinde yatan hastalar baz alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde retrospektif olarak analiz edilen laboratuvar sonuçları kullanılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Değişkenleri

Çalışmaya Kasım 2020-Kasım 2022 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Palyatif Bakım Servisinde yatmakta olan 18 yaş ve üstü hastalar dahil edildi.

Çalışmamızda; vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeyi bakılmamış olan hastalar ve 18 yaş altı hastalar dışlanmıştır.

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada; hastane veri tabanından hasta demografik verileri, yatışta bakılan vitamin D, vitamin B12 ve folik asit değerleri alındı. Hastalardan 8 saatlik açlık sonrası sarı kapaklı düz tüplere alınan kanlar 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumlara ayrılmıştır ve aynı gün içerisinde hastanemiz biyokimya bölümünde Vitamin D, vitamin B12, folik asit düzeyleri immunoassay analizöründe elektrokemilüminesans yöntemle (ECLIA) Roche Cobas 8000 biyokimya analizöründe çalışılmıştır. Hasta ölüm bilgileri hastane veri tabanından ve ölüm bildirim sistemi üzerinden tarandı. Charlson Komorbidite İndeksindeki skoru <3 olan hastalar düşük, skoru 4-5 arasında olan hastalar ılımlı, 6-7 arasında skora sahip hastalar yüksek, >8 komorbidite skoru ise çok yüksek olarak sınıflandırıldı ve karıştırıcı faktörler olarak etkileri incelendi (58).

Bu çalışma için; güç analizi yapılarak örneklem büyüklüğü 100 olarak belirlenmiştir. Tek gruplu iki cevaplı dataya göre değerlendirildiğinde, datanın bilinen popülasyondaki oranı %72 çalışma grubunda beklenen oranı ise %59 olarak beklenmiştir. Tip I hata 0,05 olarak seçilmiş ve doğruluk oranı %80 olarak girildiğinde çalışmanın en az 100 hasta içeren bir grupla gerçekleştirilmesi kararlaştırıldı. Tesadüfi örnekleme yöntemi kullanılan çalışmamız, Kasım 2020- Kasım 2022 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen 18 yaş üstü hastalar ile gerçekleştirildi. Araştırmanın verileri sosyo-demografik bilgileri içeren anket formu ve CKİ kullanılarak toplandı.

3.2. Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences, version 21 (SPSS 21) istatistik programı ve Graph-Pad Prism 7.04 yazılımı kullanılmıştır. Çalışma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılımlı değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum; normal

dağılmayan sayısal değişkenler için median [interquartile range (IQR)] olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar niteliksel verilerde Ki-kare testi, Kesin Ki-kare testi (Fisher Exact), tek yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grup karşılaştırılmasında örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde, istatistiksel olarak anlamlı çıkan çalışma parametrelerinin yatış süreleri ve bir aylık mortalite üzerine birbirinden bağımsız olarak etkilerinin incelenmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar risk oranları [Odds ratio (OR)] ve %95'lik güven aralığı ile sunuldu. Hastaların izlemleri sırasındaki sağ kalım Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi ve tanı grupları arasındaki sağ kalım karşılaştırması log-rank testi ile analiz edildi. $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 110 hastanın yaş ortalaması $73,54\pm 15,90$ idi ve hastaların %43,6'sı erkek, %56,4'ü kadındı. 65 yaş altı hastaların oranı %21,8 olup, 65 yaş ve üstü hastaların oranı ise %78,2 olarak hesaplandı. Tablo 1'de hastaların demografik ve klinik özellikleri sunulmaktadır. Hastaların vitamin D ortalaması $15,76\pm 13,92$ mcg/l; vitamin B12 ortalaması $755,81\pm 521,28$ ng/l ve folik asit ortalaması $7,30\pm 4,61$ mcg/l olarak bulundu.

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	N:110
Yaş	
<65 yaş	24 (%21.8)
≥65 yaş	86 (%78.2)
Cinsiyet	
Erkek	48 (%43.6)
Kadın	62 (%56.4)
Vitamin D (mcg/l)	$15,76\pm 13,92$ (1,00-102,00)
Vitamin B12 (ng/l)	$755,81\pm 521,28$ (100,00-2500,00)
Folik asit (mcg/l)	$7,30\pm 4,61$ (1,00-20,60)
Bulgular n (%), ortalama±standart sapma (min-maks) ile gösterilmiştir.	

Hastaların CKİ'de yer alan komorbid hastalıklar listesine göre mevcut hastalıklarına ilişkin frekans ve yüzde değerler hesaplanmış olup; 34 hastada (%30,9) koroner arter hastalığı, 31 hastada (%28,2) konjestif kalp yetmezliği, 41 hastada (%37,3) serebrovasküler hastalık, 35 hastada (%31,9) demans, 37 hastada (%33,6) diabetes mellitus, 36 hastada (%32,7) hemipleji ve 31 hastada (%28,2) malignite tanısı mevcuttu.

Çalışmamızda incelenen 110 hastanın ortalama yatış süresi 33,34 32,83 gün olarak hesaplandı.

Cinsiyete göre yatış süreleri değerlendirildiğinde; 62 kadın hastanın ortalama yatış süresi $33,032 \pm 31,560$ gün, 42 erkek hastanın ortalama yatış süresi $33,729 \pm 34,750$ gün olarak hesaplandı. Cinsiyete göre yatış süreleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,952$).

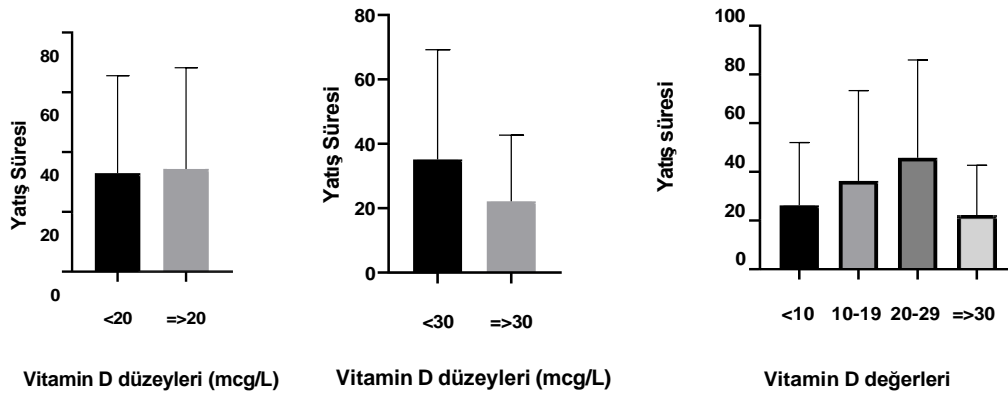
Çalışmamızdaki hastaların yatış süreleri ile yaş ilişkisi incelendiğinde; 65 yaş altı 24 hastanın ortalama yatış süresi $36,167 \pm 29,620$ gün olarak tespit edildi. 65 yaş ve üzeri 86 hastanın bulunduğu çalışmamızda ortalama yatış süresi $31,709 \pm 33,656$ gün olarak tespit edildi. 65 yaş ve üstü hastaların ortalama yatış süreleri ile 65 yaş altı hastaların ortalama yatış süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,100$).

Çalışmamızda vitamin D düzeyleri ile yatış süreleri arasındaki ilişkisi Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir (52-56). Vitamin D düzeyi 30 mcg/l, 20 mcg/l ve <10, 10-19, 20-29 ve ≥ 30 mcg/l değerlerine göre ayrılan hastalar ile yatış süreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Şekil 2' de gösterilmektedir.

Vitamin D düzeyi 30 mcg/l ve üzeri hastaların yatış süreleri ile vitamin D düzeyi 30 mcg/l altındaki hastaların yatış süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,316$).

Vitamin D düzeyi 20 mcg/l ve üzeri hastaların yatış süreleri ile vitamin D düzeyi 20 mcg/l altındaki hastaların yatış süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,813$).

Vitamin D düzeyi <10, 10-19, 20-29 ve ≥ 30 mcg/l değerlerine göre ayrılan hastalar ile yatış süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,288$).

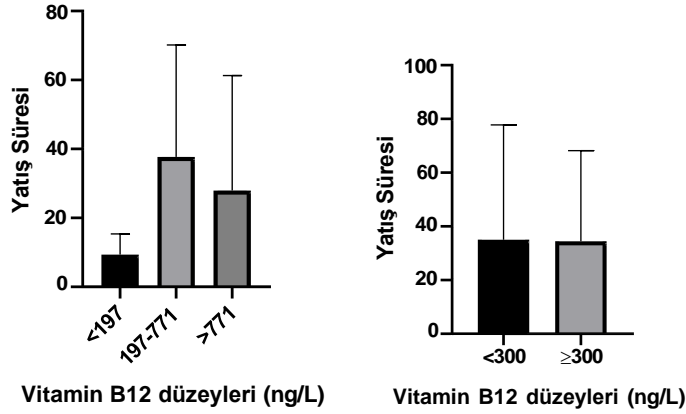


Şekil 2: Vitamin D düzeyleri ile yatış sürelerinin karşılaştırılması

Hastalar vitamin B12 için; 197 ng/l'den küçük ise yetersiz düzey, 197-771 ng/l arasında normal düzeyde ve 771 ng/l üzerinde ise yüksek düzeyde olarak sınıflandırılmıştır. Bu değerlere göre ayrılan hastalar ile yatış süreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Şekil 3'de gösterilmektedir.

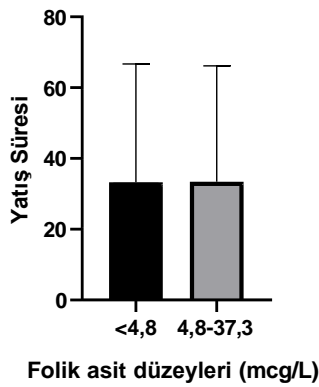
Vitamin B12 değeri yüksek grupta yer alan hasta sayısı 40 kişidir, bu grupta yatış süresi ortalama $27,850 \pm 33,455$ gün olarak tespit edilmiştir. Vitamin B12 düzeyi normal aralıkta yer alan hasta sayısı 67 kişi olarak belirlenmiş ve bu grupta ortalama yatış süresi $37,686 \pm 32,470$ gün olarak tespit edilmiştir. Vitamin B12 düzeyi 197 ng/l'den küçük grupta yer alan kişi sayısı 3'tür ve bu grupta ortalama yatış süresi $9,33 \pm 6,03$ gün olarak tespit edilmiştir. Vitamin B12 değeri <197 ng/l olan grup ile vitamin B12 değeri 197-771 ng/l olan grup arasında yatış süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,220$). Vitamin B12 değeri 197-771 ng/l olan grup ile değeri >771 ng/l olan grup arasında yatış süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,117$). Vitamin B12 değeri <197 ng/l olan grup ile vitamin B12 değeri >771 ng/l olan grup arasında yatış süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,844$).

Vitamin B12 düzeyi <300 ng/l ve ≥ 300 ng/l olarak sınıflandırıldı (21). Vitamin B12 değeri <300 ng/l olan grup ile vitamin B12 değeri ≥ 300 ng/l olan grup arasında yatış süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,610$).



Şekil 3: Vitamin B12 düzeyleri ile yatış sürelerinin karşılaştırılması

Hastalar folik asit düzeyleri <4,8 mcg/l, 4,8-37,3 mcg/l ve >37,3 mcg/l olarak sınıflandırılmıştır. Folik asit değeri 37,3 mcg/l'den yüksek grupta yer alan hasta tespit edilmemiştir. Folik asit düzeyleri ile yatış sürelerinin karşılaştırılması Şekil 4' de gösterilmektedir. Folik asit değeri normal olan hasta sayısı 75 olarak tespit edilmiş ve bu grupta ortalama yatış süresi $33,360 \pm 32,871$ gün olarak tespit edilmiştir. Düşük grupta yer alan hasta sayısı 35'tir ve bu grupta ortalama yatış süresi $33,285 \pm 33,426$ gün olarak tespit edilmiştir. Folik asit değerlerine göre gruplandırılan hastaların yatış sürelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,950$).

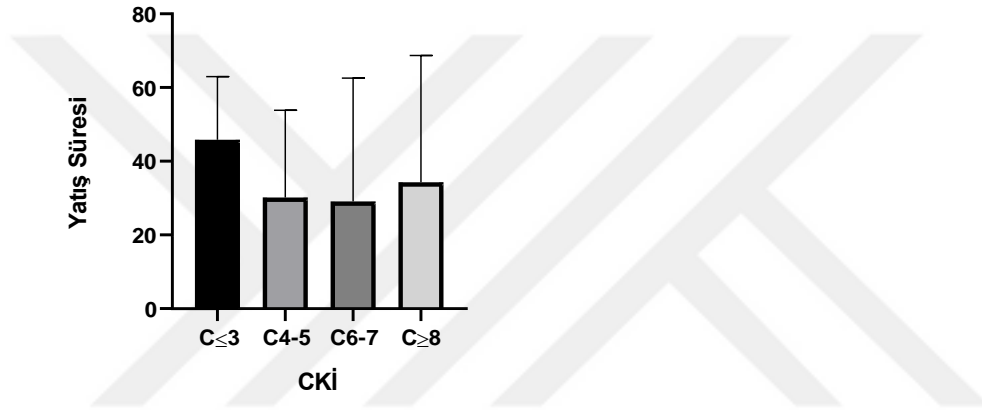


Şekil 4: Folik asit düzeyleri ile yatış sürelerinin karşılaştırılması

Hastalar Charlson Komorbidite İndeksi skoruna göre <3 olan hastalar düşük, skoru 4-5 arasında olan hastalar ılımlı, 6-7 arasında skora sahip hastalar yüksek, >8 komorbidite skoru ise çok yüksek olarak sınıflandırılmıştır (58).

CKİ grupları ile yatış sürelerinin karşılaştırılması Şekil 5’ de gösterilmektedir. CKİ değeri düşük grupta yer alan hasta sayısı 6’dır ve bu grupta yatış süresi $45,833 \pm 17,117$ gündür. Orta grupta 7 hasta yer almıştır ve bu grupta ortalama yatış süresi $30,142 \pm 23,660$ gün olarak belirlenmiştir. Yüksek grupta 27 hasta yer almıştır ve bu grupta ortalama yatış süresi $28,963 \pm 33,600$ gün olarak belirlenmiştir. Çok yüksek grupta 70 hasta yer almıştır ve ortalama yatış süresi $34,271 \pm 34,420$ gün olarak belirlenmiştir.

Charlson Komorbidite İndeksi ile alınan puanlara göre gruplandırma yapıldığında bu gruplar arasında yatış süresi açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p=0,281$).



Şekil 5: CKİ grupları ile yatış sürelerinin karşılaştırılması

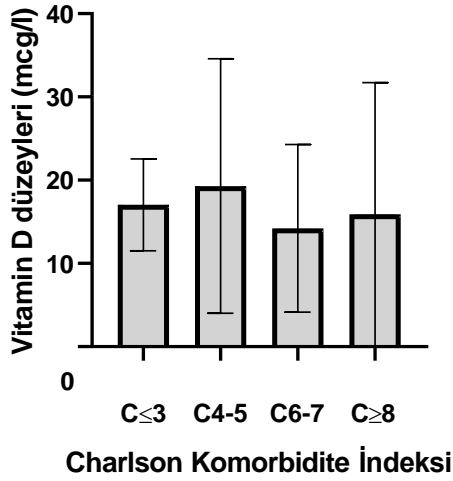
Çalışmaya dahil edilen 110 hasta cinsiyet ve <65 yaş ve ≥ 65 yaş olarak gruplandırılarak 1 aylık sağ kalım yüzdeleri hesaplanmıştır. Tablo 2’de bu analiz gösterilmektedir. Erkek hastaların 1 aylık sağ kalım oranı %64,6 olarak bulunmuş iken kadın hastaların 1 aylık sağ kalım oranı %77,4 olarak hesaplanmıştır. 65 yaş altındaki hastaların 1 aylık sağ kalım oranı %70,8 iken 65 yaş ve üzerindeki hastaların 1 aylık sağ kalım oranı %72,1 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 2: Cinsiyete göre ve <65 yaş, ≥65 yaşa göre 1 aylık sağ kalım

		N	%
Cinsiyet			
Erkek	Sağ	31	%64,6
	Eksitus	17	%35,4
Kadın	Sağ	48	%77,4
	Eksitus	14	%22,6
Yaş			
65 yaş altı	Sağ	17	%70,8
	Eksitus	7	%29,2
65 yaş ve üstü	Sağ	62	%72,1
	Eksitus	24	%27,9

Hastaların CKİ ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki tek yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Şekil 6' da gösterilmiştir.

Vitamin D düzeyleri ile CKİ ilişkisi



Tablo 3: Vitamin D ve CKİ için gruplar arası p değerleri

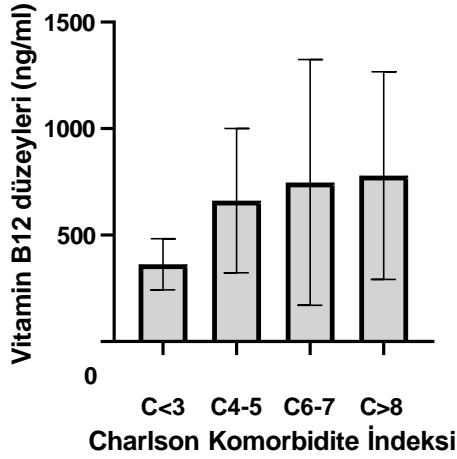
Gruplararası	p değeri
C≤3 vs. C4-5	0,790
C≤3 vs. C6-7	0,284
C≤3 vs. C≥8	0,256
C4-5 vs. C6-7	0,399
C4-5 vs. C≥8	0,363
C6-7 vs. C≥8	0,991

Şekil 6: Vitamin D düzeyleri ile Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ)' nin karşılaştırılması

CKİ skoru $C \leq 3$ için median değer: 16,40; (ortalama: $17,03 \pm 2,423$, $n=6$);
CKİ skoru C4-5 için median değer: 12,60; (ortalama: $19,30 \pm 2,81$, $n=7$);
CKİ skoru C6-7 için median değer: 12,80; (ortalama: $14,23 \pm 1,12$, $n=27$);
CKİ skoru $C \geq 8$ için median değer: 12,35; (ortalama: $15,91 \pm 5,07$; $n=70$)
olarak hesaplanmıştır. Bütün gruplar değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Çalışmada CKİ ile vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki ANOVA ve Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Şekil 7' de gösterilmiştir.

Vitamin B12 düzeyleri ile CKİ ilişkisi



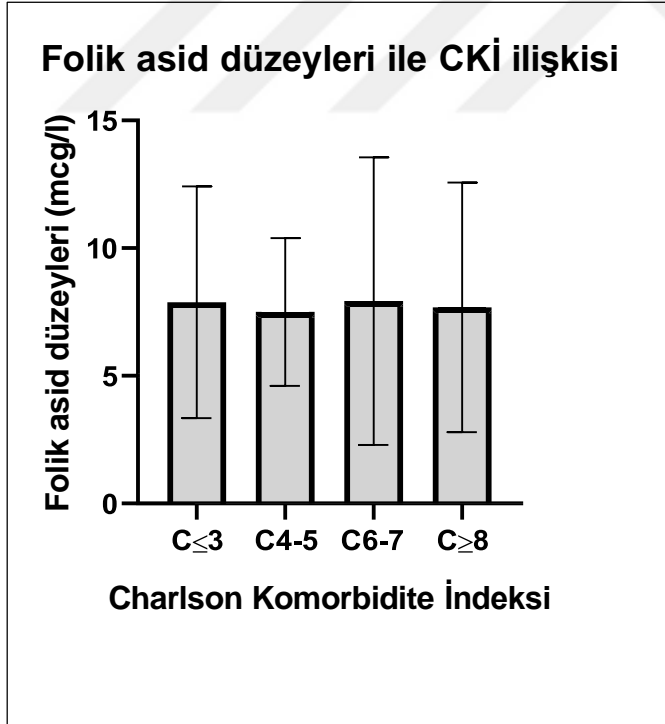
Tablo 4: Vitamin B12 ve CKİ için gruplar arası p değerleri

Gruplararası	p değeri
C \leq 3 vs. C4-5	0,112
C \leq 3 vs. C6-7	0,075
C \leq 3 vs. C \geq 8	0,016
C4-5 vs. C6-7	0,882
C4-5 vs. C \geq 8	0,669
C6-7 vs. C \geq 8	0,331

Şekil 7: Vitamin B12 düzeyleri ile Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ)' nin karşılaştırılması

CKİ skoru $C \leq 3$ için median değer: 337,00; (ortalama: $363,17 \pm 120,423$, $n=6$);
 CKİ skoru C4-5 için median değer: 605,00; (ortalama: $641,14 \pm 360,287$, $n=7$);
 CKİ skoru C6-7 için median değer: 583,00; (ortalama: $722,89 \pm 572,731$, $n=27$);
 CKİ skoru $C \geq 8$ için median değer: 631,50; (ortalama: $777,93 \pm 491,766$; $n=70$) olarak hesaplanmıştır. Bütün gruplar değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Çalışmada CKİ ile folik asit düzeyleri arasındaki ilişki ANOVA ve Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Şekil 8’de gösterilmiştir.



Tablo 5: Folik asit ve CKİ için gruplararası p değerleri

Gruplararası	p değeri
$C \leq 3$ vs. C4-5	0,950
$C \leq 3$ vs. C6-7	0,658
$C \leq 3$ vs. $C \geq 8$	0,688
C4-5 vs. C6-7	0,561
C4-5 vs. $C \geq 8$	0,585
C6-7 vs. $C \geq 8$	0,902

Şekil 8: Folik asit düzeyleri ile Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ)' nin karşılaştırılması

CKİ skoru $C \leq 3$ için median değer: 7,05; (ortalama: $7,88 \pm 4,53$, $n=6$)

CKİ skoru C4-5 için median değer:8,00; (ortalama: $7,77 \pm 3,00$, $n=7$)

CKİ skoru C6-7 için median değer: 6,40; (ortalama: $8,13 \pm 5,62$, $n=27$)

CKİ skoru $C \geq 8$ için median değer: 5,50; (ortalama: $6,88 \pm 4,34$; $n=70$) olarak hesaplanmıştır. Bütün gruplar değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanamamıştır (Tablo 5).

Hastalar vitamin D düzeyleri 30 mcg/l düzeyine göre, 20 mcg/l düzeyine göre ve <10 , 10-19, 20-29 ve ≥ 30 mcg/l düzeylerine göre bir aylık sağ kalımları Tablo 6'da sunulmuştur. Vitamin D düzeyi 30 mcg/l'nin altında olanların 1 aylık sağ kalım oranı %89,9 dur. Vitamin D düzeyi 30 mcg/l'ye eşit ve üzerinde olanların 1 aylık sağ kalım oranı ise %10,1 olarak hesaplanmıştır.

Vitamin D düzeyi 20 mcg/l'nin altında olanların 1 aylık sağ kalım oranı %73,4'tür. Vitamin D düzeyi 20 mcg/l'ye eşit ve üzerinde olanların 1 aylık sağ kalım oranı ise %26,6 olarak hesaplanmıştır.

Vitamin D düzeyi 10 mcg/l'nin altında olanların 1 aylık sağ kalım oranı %36,7'tür. Vitamin D düzeyi 10-19 mcg/l arasında olanların 1 aylık sağ kalım oranı da %36,7 olarak hesaplanmıştır. Vitamin D düzeyi 20-29 mcg/l bandında olanların sağ kalım oranı %16,5 iken 30 mcg/l'ye eşit ve üzeri olanların 1 aylık sağ kalım oranı %10,1 olarak saptanmıştır.

Tablo 6: Vitamin D 30 mcg/l düzeyine göre, 20 mcg/l düzeyine göre ve <10, 10-19, 20-29 ve ≥30 mcg/l düzeylerine göre 1 aylık sağ kalım

		N	%
30 mcg/l Vitamin D düzeyine göre			
Sağ	<30	71	%89,9
	≥30	8	%10,1
Eksitus	<30	24	%77,4
	≥30	7	%22,6
20 mcg/l Vitamin D düzeyine göre			
Sağ	<20	58	%73,4
	≥20	21	%26,6
Eksitus	<20	21	%67,7
	≥20	10	%32,3
<10, 10-19, 20-29 ve ≥30 mcg/l düzeylerine göre			
Sağ	<10	29	%36,7
	10-19	29	%36,7
	20-29	13	%16,5
	≥30	8	%10,1
Eksitus	<10	14	%45,2
	10-19	7	%22,6
	20-29	3	%9,7
	≥30	7	%22,6

Çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvar standartlarına göre yapılmıştır ve hastanemizdeki laboratuvar standardizasyonuna göre B12 vitamini için 197 ng/l'den küçük ise yetersiz düzey, 197-771 ng/l arasında normal düzeyde ve 771 ng/l üzerinde ise yüksek düzeyde olarak değerlendirilmektedir. Bu değerler baz alınarak hastaların vitamin B12 düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım yüzdeleri Tablo 7'de gösterilmektedir. Aynı tabloda hastaların vitamin B12 düzeyleri 300 ng/l değerine göre de sınıflandırılmıştır.

Vitamin B12 düzeyi <197 ng/l olanların 1 aylık sağ kalım yüzdesi %3,8, 197-771 ng/l olanların 1 aylık sağ kalım yüzdesi %69,6 ng/l iken >771 ng/l olanların 1 aylık sağ kalım yüzdesi %26,6 olarak hesaplanmıştır.

Vitamin B12 düzeyi 300 ng/l'nin altında olanların 1 aylık sağ kalım oranı %17,7 dir. Vitamin B12 düzeyi 300 ng/l'ye eşit ve üzerinde olanların 1 aylık sağ kalım oranı ise %82,3 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7: Vitamin B12 <197, 197-771 ve >771 ng/l düzeylerine göre ve 300 ng/l düzeylerine göre 1 aylık sağ kalım

<197 , 197-771 ve >771 ng/l Vitamin B12 düzeylerine göre			
Sağ	<197	3	%3,8
	197-771	55	%69,6
	>771	21	%26,6
Eksitus	197-771	12	%38,7
	>771	19	%61,3
300 ng/l Vitamin B12 düzeylerine göre			
Sağ	<300	14	%17,7
	≥300	65	%82,3
Eksitus	≥300	31	%100,0

Çalışma; hastanemizdeki laboratuvar standardizasyonuna göre folik asit için 4,8 mcg/l'den küçük ise yetersiz düzey, 4,8-37,3 mcg/l arasında normal düzeyde ve 37,3 mcg/l üzerinde ise yüksek düzeyde olarak değerlendirilmektedir. Bu değerler baz alınarak hastaların folik asit düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım yüzdeleri Tablo 8'de gösterilmektedir. Çalışmada hiçbir hastanın folik asit düzeyi 37,3 mcg/l den yüksek düzeyde bulunmamıştır. Hasta folik asit düzeyi <4,8 mcg/l olanların 1 aylık sağ kalım

yüzdesi %30,4 iken, 4,8-37,3 mcg/l olanların 1 aylık sağ kalım yüzdesi %69,6 mcg/l olarak hesaplanmıştır.

Tablo 8: Folik asit <4,8 , 4,8-37,3 ve >37,3 mcg/l düzeylerine göre 1 aylık sağ kalım

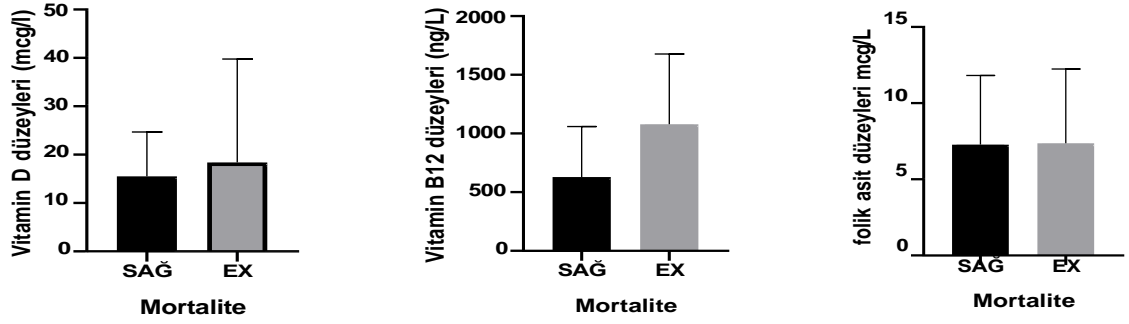
		N	%
Sağ	Düşük	24	%30,4
	Normal	55	%69,6
Eksitus	Düşük	11	%35,5
	Normal	20	%64,5

Çalışmada vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Şekil 9 da sunulmuştur.

Sağ kalan hastaların vitamin D düzeylerinin median değeri:13,40 (n=75) olup; eksitus olan hastaların vitamin D düzeylerinin median değeri: 12,00 (n=31) dir. Sağ kalan hastaların vitamin D düzeyleri ile eksitus olan hastaların vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,280).

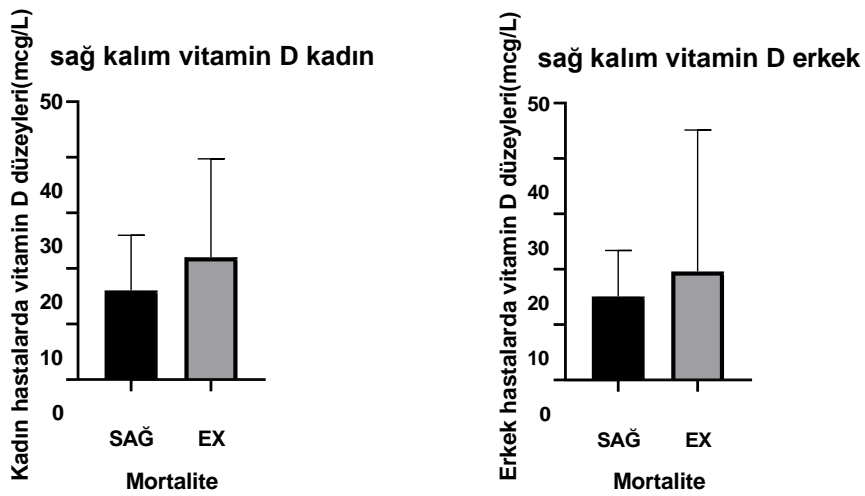
Sağ kalan hastaların vitamin B12 düzeylerinin median değeri:481,0 (n=79) olup; eksitus olan hastaların vitamin B12 düzeylerinin median değeri: 932,0 (n=31) dir. Sağ kalan hastaların vitamin B12 düzeyleri; eksitus olan hastalardan daha düşük bulunmuştur (p<0,0001).

Sağ kalan hastaların folik asit düzeylerinin median değeri:5,60 (n=79) olup; eksitus olan hastaların folik asit düzeylerinin median değeri: 6,70 (n=31) dir. Sağ kalan hastaların folik asit düzeyleri ile eksitus olan hastaların folik asit düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,980).



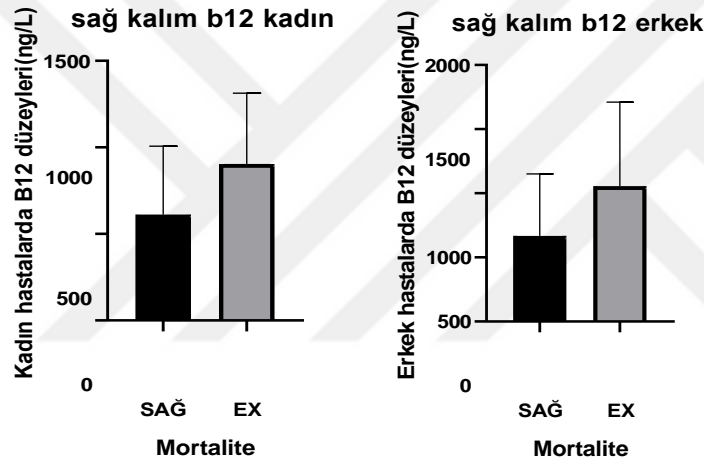
Şekil 9: Vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım oranları

Cinsiyete göre vitamin D düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım ilişkisi Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Şekil 10 da gösterilmiştir. Sağ kalan kadın hastaların vitamin D düzeylerinin median değeri: 13,40 (n=43) olup ; eksitus olan kadın hastaların vitamin D düzeylerinin median değeri: 16,30 (n=12) dir. Sağ kalan kadın hastaların vitamin D düzeyleri ile eksitus olan kadın hastaların vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,459). Sağ kalan erkek hastaların vitamin D düzeylerinin median değeri:14,30 (n=29) olup; eksitus olan erkek hastaların vitamin D düzeylerinin median değeri: 8,10 (n=15) dir. Sağ kalan erkek hastaların vitamin D düzeyleri ile eksitus olan erkek hastaların vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,390).



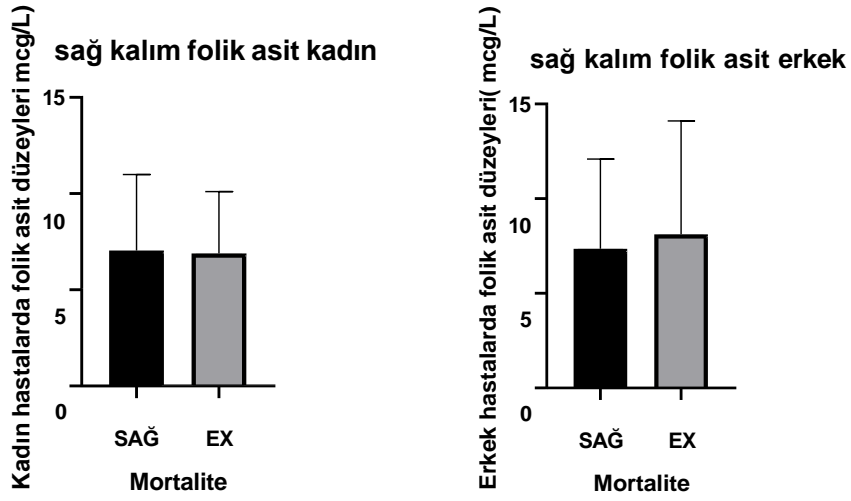
Şekil 10: Cinsiyete göre vitamin D düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım

Cinsiyete göre Vitamin B12 düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım ilişkisi Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Şekil 11’de gösterilmiştir. Sağ kalan kadın hastaların Vitamin B12 düzeylerinin median değeri:497,0 (n=47) olup; eksitus olan kadın hastaların Vitamin B12 düzeylerinin median değeri: 876,5 (n=14) dir. Sağ kalan kadın hastaların Vitamin B12 düzeyleri; eksitus olan kadın hastaların Vitamin B12 düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,006). Sağ kalan erkek hastaların Vitamin B12 düzeylerinin median değeri:448,0 (n=31) olup; eksitus olan erkek hastaların Vitamin B12 düzeylerinin median değeri: 900,0 (n=14) dir. Sağ kalan erkek hastaların Vitamin B12 düzeyleri; eksitus olan erkek hastaların Vitamin B12 düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,011).



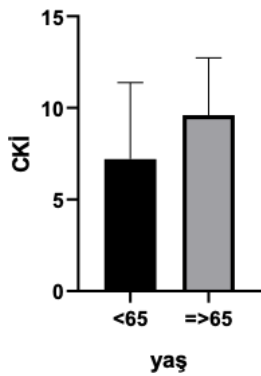
Şekil 11: Cinsiyete göre Vitamin B12 düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım

Cinsiyete göre folik asit düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım ilişkisi Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Şekil 12’ de gösterilmektedir. Sağ kalan kadın hastaların folik asit düzeylerinin median değeri:6,25 (n=38) olup; eksitus olan kadın hastaların folik asit düzeylerinin median değeri: 6,00 (n=14) dir. Sağ kalan kadın hastaların folik asit düzeyleri ile eksitus olan kadın hastaların folik asit düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,490). Sağ kalan erkek hastaların folik asit düzeylerinin median değeri:5,50 (n=27) olup; eksitus olan erkek hastaların folik asit düzeylerinin median değeri: 7,80 (n=16) dir. Sağ kalan erkek hastaların folik asit düzeyleri ile eksitus olan erkek hastaların folik asit düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,400).



Şekil 12: Cinsiyete göre folik asit düzeyleri ile 1 aylık sağ kalım

Hastalar <65 yaş ve ≥ 65 yaş olarak gruplandırıldıktan sonra CKİ skorları incelenmiştir (Şekil 13). Bu değerlendirmede gruplar arasındaki istatistiksel inceleme; Mann Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İncelenen gruplarda 65 yaş altındaki hastaların CKİ median değerleri 65 yaş ve üstü hastaların median değerlerinden daha düşük bulunmuştur ($p=0,005$).



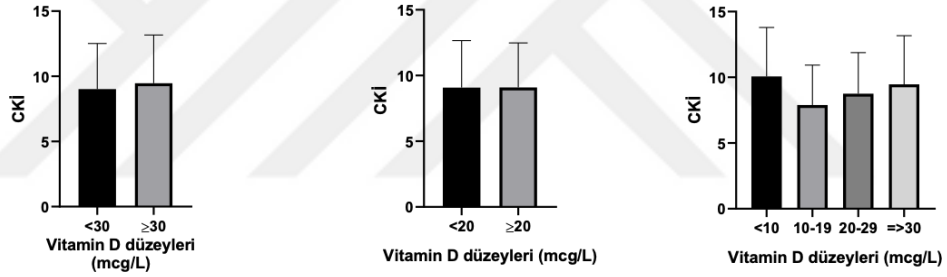
Şekil 13: Yaşa göre ayrılan hastaların CKİ skorları

Hastaların vitamin D düzeyi 30 mcg/l, 20 mcg/l ve <10, 10-19, 20-29 ve ≥ 30 mcg/l değerlerine göre gruplandırıldıktan sonra CKİ skorları incelenmiştir (Şekil 14). Vitamin D düzeyleri <30mcg/l ve ≥ 30 mcg/l olarak gruplandırıldıktan sonra CKİ

skorları arasındaki istatistiksel inceleme; Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İncelenen gruplarda CKİ indekslerine göre anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0,753).

Vitamin D düzeyleri <20mcg/l ve \geq 20 mcg/l olarak gruplandırıldıktan sonra CKİ skorları arasındaki istatistiksel inceleme; Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İncelenen gruplarda CKİ indekslerine göre anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0,882).

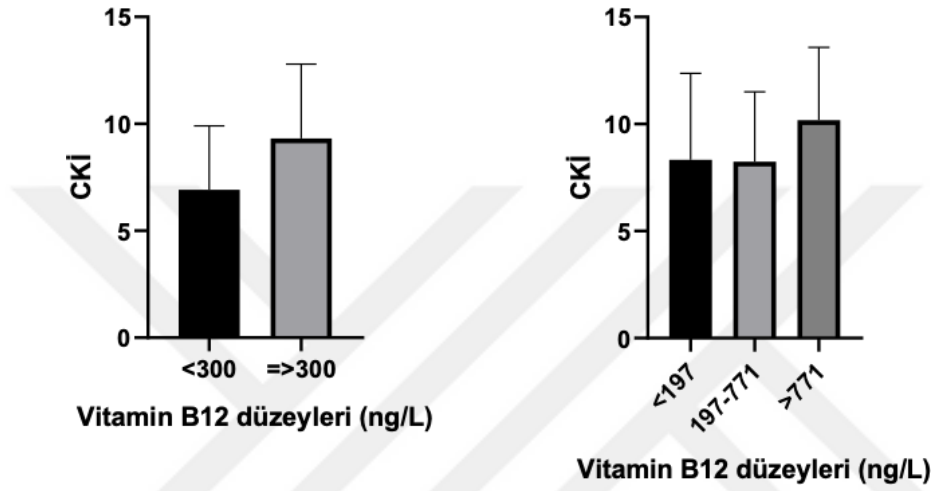
Vitamin D düzeyleri <10mcg/l, 10-19 mcg/l, 20-29 mcg/l ve \geq 30 mcg/l olarak gruplandırıldıktan sonra CKİ skorları arasındaki istatistiksel inceleme; Kruskal-Wallis testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İncelenen gruplarda CKİ indekslerine göre anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0,158).



Şekil 14: Vitamin D düzeyi 30 mcg/l, 20 mcg/l ve <10, 10-19, 20-29 ve \geq 30 mcg/l değerlerine göre ayrılan hastaların CKİ skorları

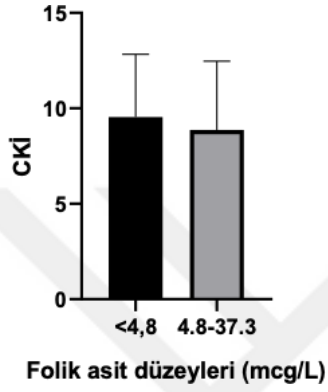
Hastaların vitamin B12 düzeyleri <300ng/l ve \geq 300 ng/l ile <197 ng/l ,197-771 ng/l ve >771 ng/l olarak gruplandırıldıktan sonra CKİ skorları incelenmiştir (Şekil 1). Vitamin B12 düzeyleri <300ng/l ve \geq 300 ng/l olarak gruplandırıldıktan sonra CKİ skorları arasındaki istatistiksel inceleme Mann Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İncelenen gruplarda vitamin B12 <300 ng/l olan hasta grubunun CKİ skorlarının median değerleri vitamin B12 \geq 300 ng/l olan hasta grubunun CKİ skorlarının median değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,015).

Vitamin B12 düzeyleri <197 ng/l, 197-771 ng/l ve >771 ng/l olarak gruplandırıldıktan sonra CKİ skorları arasındaki istatistiksel inceleme; Kruskal-Wallis testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Vitamin B12 düzeyi >771 ng/l olan hastaların CKİ skoru; vitamin B12 düzeyi 197-771 ng/l olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,040).



Şekil 15: Vitamin B12 düzeyi 300 ng/l ve <197, 197-771, >771 ng/l değerlerine göre ayrılan hastaların CKİ skorları

Hastaların folik asit düzeyleri <4,8 mcg/l ve 4,8-37,3 mcg/l olarak gruplandırıldıktan sonra CKİ skorları incelenmiştir (Şekil 12). Çalışmada 37,3 mcg/l düzeyi üzerinde hiçbir hasta bulunmamaktadır. Bu değerlendirmede gruplar arasındaki istatistiksel inceleme; Mann Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İncelenen gruplarda CKİ indekslerine göre anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0,172).



Şekil 16: Folik asit düzeyi <4,8 ve 4,8-37,3 mcg/l değerlerine göre ayrılan hastaların CKİ skorları

Tablo 9: Mortalite ile bağımsız ilişkili faktörleri inceleyen lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Tek Değişken		Çok Değişken	
	OR (Risk oranı) (%95 Güven aralığı)	P değeri	OR (Risk oranı) (%95 Güven aralığı)	P değeri
Vitamin D mcg/l (n=110)	1,092 (0,736; 1,622)	0,661		
Vitamin D mcg/l 0-10=1(n=43) 10-19=2 (n=36) 20-29=3 (n=16) >30=4 (n=15)	0,552 (0,166;1,829) 0,276 (0,075;1,020) 0,264 (0,053;1,325)	0,331 0,054 0,106	2,480 (0,571;10,768) 5,151 (1,033;25,674) 4,390 (0,680;28,338)	0,225 0,046 0,120
Vitamin D mcg/l (n=110) ≥20 (n=79) <20 (n=31)	0,760 (0,308;1,877)	0,552		
Vitamin D mcg/l (n=110) <30 (n=95) ≥30 (n=15)	0,386 (0,127;1,178)	0,095		
B12 ng/l (n=110)	1,002 (1,001;1,003)	<0,001		
Vitamin B12 ng/l (n=110) <197 (n=3) 197-771 (n=67) >771 (n=40)	0,000 (0,000;.) 0,241 (0,100;0,582)	0,999 0,002	3,348 (1,234;9,087)	0,018
Vitamin B12 ng/l (n=110) <300 ≥300	0,069 (0,040;0,314)	0,998		
Folik asit mcg/l (n=110)	1,004 (0,918;1,099)	0,930		
Folik asit mcg/l (n=110) <4,8(n=35) 4,8-37,3(n=75) >37,3(n=0)	1,260 (0,524;3,033)	0,605		
CKİ toplam (n=110)	4,410 (1,573;12,365)	0,005		
CKİ x<=3-düşük-1 (n=6) x=(4-5)-ılımlı-2 (n=7) x=(6-7)-yüksek-3 (n=27) x>8-çok yüksek-4 (n=70)	0,001 (0,001;0,005) 0,250 (0,029;2,190) 0,120 (0,026; 0,547)	0,035 0,999 0,211 0,006	5,331 (0,534; 53,223) 9,095 (1,793;46,137)	0,154 0,008
Cinsiyet Kadın (n=62) Erkek (n=48)	0,532 (0,230;1,231)	0,230	2,134 (0,752;6,054)	0,154
Yaş <65 (n=24) ≥65 (n=86)	0,903 (0,392;2,887)	0,903	1,587 (0,399;6,308)	0,512

1 aylık sağkalım bağımlı değişken ile çok değişkenli analizin sonuçlarını içermektedir ve her bir değişkenin bağımsız değişkenlerle ilişkisini ifade eden oranları sunmaktadır. Vitamin D seviyeleri kategorilere ayrılmıştır: 0-10, 10-19, 20-29 ve >30. Slope değeri ilk sıradaki, referans kategorisi olan 0-10'a göre bağımlı değişken üzerindeki oransal değişimi ifade eder. Vitamin D seviyesi 10-19 olanlar, vitamin D seviyesi 0-10 olanlara göre bağımlı değişkenin 5,151 kat daha yüksek olasılığına sahiptir. Ancak, bu

oranın anlamlılığına dair p değeri değerlendirilmelidir. P değeri, Vitamin D seviyesi 10-19 ve >30 kategorileri için 0,05'ten küçüktür, bu da bu kategorilerin bağımlı değişken üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğunu gösterir.

B12 vitamini seviyeleri de kategorilere ayrılmıştır: <197, 197-771 ve >771.

B12 vitamini seviyesi 197-771 olanların, <197 olanlara göre bağımlı değişkenin 3,348 kat daha yüksek olasılığına sahip olduğu gözlemlenir. Ancak, bu oranın anlamlılığına dair p değeri 0,05'ten küçüktür. Bu durum, bu kategorinin bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğunu gösterir.

Folik asit ve CKİ seviyeleri de benzer şekilde değerlendirilmiştir. Folik asit seviyeleri <4,8 olanların, referans kategorisi olan bu seviyede olanlara göre bağımlı değişkenin 1,509 kat daha yüksek olasılığına sahip olduğu görülmektedir, ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,451).

CKİ seviyeleri x=(4-5) olanların, x<=3 olanlara göre bağımlı değişkenin 5,331 kat daha yüksek olasılığına sahip olduğu görülmektedir, ve bu etki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,008).

Cinsiyet ve yaş değişkenleri de değerlendirilmiştir, ancak p değerleri 0.05'ten büyük olduğu için bu değişkenlerin mortalite (1 aylık sağ kalım) bağımlı değişken üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür. İstatistik analiz sonucunda elde edilen p değerleri cinsiyet değişkeni için 0,154, yaş için ise 0,512 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 10: Yatış süresi ile bağımsız ilişkili faktörleri inceleyen lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Tek Değişken		Çok Değişken	
	OR (Risk oranı) (%95 Güven aralığı)	P değeri	OR (Risk oranı) (%95 Güven aralığı)	P değeri
Vitamin D (n=110)	-0,015; (0,096;0,066)	0,715		
Vitamin D mcg/l 0-10=1 (n=43) 10-19=2 (n=36) 20-29=3 (n=16) >30=4 (n=15)	1,583 (0,462;5,421) 1,273 (0,359;4,512) 1,556(0,362;6,690)	0,883 0,643 0,709 0,553	1,340 (0,357;5,038) 1,237 (0,314;4,879) 1,387 (0,296;6,494)	0,6778 0,761 0,678
Vit D mcg/l (n=110) ≥20 (n=79) <20 (n=31)	1,136 (0,486;2,657)	0,769		
Vit D mcg/l (n=110) <30 (n=95) ≥30 (n=15)	1,455 (0,461;4,585)	0,522		
B12 ng/l (n=110)	1,514 (-5,252;0,751)	0,140		
Vitamin B12 ng/l (n=110) <197 (n=3) 197-771 (n=67) >771 (n=40)	2,706 (0,226;32,343) 0,858 (0,387;1,903)	0,633 0,432 0,706	1,739 (0,127;23,775) 0,852(0,351;2,069)	0,678 0,724
Vitamin B12 ng/l (n=110) <300 ≥300	2,126 (0,683;6,618)	0,193		
Folik asit mcg/l (n=110)	1,019 (0,939;1,107)	0,649		
Folik asit mcg/l (n=110) <4,8 (n=35) 4,8-37,3 (n=75) >37,3 (n=0)	0,794 (0,348;1,811)	0,583	0,741 (0,309;1,778)	0,502
CKİ toplam (n=110)	0,01 (-0,030;0,011)	0,341		
CKİ x<=3-düşük-1 (n=6) x=(4-5)-ılımlı-2 (n=7) x=(6-7)-yüksek-3 (n=27) x>8-çok yüksek-4 (n=70)	0,283(0,031;2,550) 0,000 (0,00-.) 1,767(0,722;4,328)	0,364 0,283 0,999 0,213	0,248 (0,019;3,237) 6,612 (3,323;7,428) 1,585 (0,628;4,002)	0,287 0,800 0,329
Cinsiyet Kadın (n=62) Erkek (n=48)	0,666 (0,307; 1,445)	0,304	1,517 (0,623;3,697)	0,359
Yaş <65 (n=24) ≥65 (n=86)	0,833 (0,329;2,114)	0,701	0,654 (0,203;2.108)	0,477

Yatış süresi bağımlı değişkeni üzerinde çeşitli bağımsız değişkenlerin etkisini ifade eden eğim (slope) değerleri ve bu etkilerin istatistiksel anlamlılıklarını belirten p değerlerini içermektedir.

Vitamin D seviyeleri kategorilere ayrılmıştır: 0-10, 10-19, 20-29 ve >30.

Her bir kategoriye ait eğim değeri, o kategorideki Vitamin D seviyesinin artışının veya azalışının, yatış süresindeki değişikliği yüzde olarak ifade eder. P değerleri incelendiğinde, tüm Vitamin D kategorilerinin yatış süresi üzerinde anlamlı bir etkisi olup olmadığını değerlendirmek için kullanılır. Ancak, bu durumda p değerleri 0,05'ten büyük olduğu için, Vitamin D seviyeleri ile yatış süresi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

B12 vitamini seviyeleri de kategorilere ayrılmıştır: <197, 197-771 ve >771.

B12 vitamini seviyelerine ait eğim değerleri, her bir kategorideki B12 vitamini seviyelerinin yatış süresindeki değişikliği yüzde olarak ifade eder. P değerleri, B12 vitamini seviyeleri ve yatış süresi arasındaki ilişkinin anlamlılığını değerlendirmek için kullanılır. Ancak, p değerleri 0,05'ten büyük olduğu için, B12 vitamini seviyelerinin yatış süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisibulunmamıştır.

Folik asit seviyelerine ait eğim değeri, folik asit seviyelerinin yatış süresindeki değişikliği yüzde olarak ifade eder. Ancak, p değeri 0,05'ten büyük olduğu için bu değişkenin yatış süresi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir.

CKİ seviyelerine ait eğim değerleri ve p değerleri, CKİ seviyeleri ile yatış süresi arasındaki ilişkinin anlamlılığını değerlendirmek için kullanılır. Ancak, p değerleri 0,05'ten büyük olduğu için CKİ seviyelerinin yatış süresi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

Cinsiyet ve yaş değişkenleri de değerlendirilmiştir. Ancak, her iki durumda da p değerleri 0,05'ten büyük olduğu için, cinsiyet ve yaşın yatış süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi tespit edilememiştir. Yapılan analiz sonucunda cinsiyet için p değeri 0,359, yaş için ise 0,477 olarak belirlenmiştir.

Regresyon analizini özetleyecek olursak çalışmamızda hasta verileri ile yapılan yatış süresi ve mortalite ile bağımsız ilişkili faktörler olan cinsiyet yaş ile değerlendirilerek yapılan lojistik regresyon analizlerine göre; D Vitamini değerleri üzerinden sağ kalım prediksyonunda bulunmak mümkün değildir (p=0,253). B12 Vitamini değerleri üzerinden sağ kalım prediksyonunda bulunmak mümkündür (p=0,0002). Burada B12 vitamin artış yada azalışı hakkında bir şey söylenemez ancak, eksitus olan hastalarda vitamin B12 düzeyi ortalaması anlamlı yüksek bulunmuştur. Folik

asit değerleri üzerinden sağ kalım prediksyonunda bulunmak m¼mk¼n değildir($p=0,930$). Charlson komorbidite skoru toplam değeri üzerinden sağ kalım prediksyonunda bulunmak m¼mk¼nd¼r ($p=0,00004$). Komorbidite skorunun y¼kselmesi mortalite oranını artırır. Cinsiyet üzerinden sağ kalım prediksyonunda bulunmak m¼mk¼n değildir ($p=0,140$). Yaş üzerinden sağ kalım prediksyonunda bulunmak m¼mk¼n değildir ($p=0,903$). Malignite üzerinden sağ kalım prediksyonunda bulunmak m¼mk¼nd¼r ($p=0,0009$).

5. TARTIŞMA

D¼nyada durmaksızın gelişen bilimin sayesinde ortalama yaşam s¼resi uzamakta ve yaşam kalitesini arttırmaya y¼nelik uğraşlar s¼rmektedir. Bu bağlamda palyatif bakımın ¼nemi gittikçe artmaktadır. D¼nya Sağlık ¼rg¼t¼ ortalama yaşam s¼relerini uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmak i¼in palyatif bakımı da kapsayan ¼alıřmaları desteklemektedir (59).

D¼nyada palyatif bakıma ihtiya¼ duyan hastaların komorbid hastalıklarından en ¼ok saptananları; %34,8 kardiyovask¼ler hastalıklar, %34 kanser, %10 KOAH, %5,7 AIDS, %4,5 diabetes mellitus ve %2 ile b¼brek hastalıklarıdır (14).

¼ınar ve ark.nın (60) palyatif bakım hastalarında Ağustos 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında yapmış olduğu bir ¼alıřmada komorbid hastalıkları; %33,3 Alzheimer, %18,5 malign hastalıklar, %16,7 serebrovask¼ler hastalık, %13 kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı, %5,6 kronik b¼brek yetmezliği, %3,7 KOAH ve astım, %3,7 psikiyatrik hastalıklar, %3,7 femur boyun kırılığı ve %1,9 serebral palsi şeklinde saptamışlardır.

Enginyurt ve ark.nın (61) Ocak 2016-Mayıs 2018 tarihleri arasında palyatif bakım servisinde yaptıkları bir ¼alıřmada; serebrovask¼ler hastalıklar %19,3, Alzheimer tipi demans %16,8, malignite %16,1, kalp yetmezligi %3,5, KOAH %3,5, Parkinson %3,5, motor n¼ron hastalıkları %2,6, epilepsi %2,5, diabetes mellitus %5,1, b¼brek hastalıkları %2,8 diğer hastalıklar %26,3 olarak tespit edilmiştir.

Turgut ve ark.nın (62) palyatif bakım servisinde yapmış oldukları 1 yıllık ¼alıřmaya g¼re komorbid hastalıkları; %28,5 malignite, %25,5 serebrovask¼ler hastalıklar, %17,6 bilişsel bozukluklar, %13,2 yara bakımı, %5,9 beslenme bozukluğu, %3,2 enfeksiyon hastalıkları, %4,9 post travmatik rahatsızlıklar, %3,1 b¼brek yetmezliği, %2,9 diyabet ve komplikasyonları, %4,7 solunum sistemi hastalıkları, %4,8 kardiyovask¼ler hastalıklar ve diğer hastalıklar da %6 oranında saptamışlardır.

Çalışmamızda ise komorbid hastalıklarının ise ilk beşi; %37,3 serebrovasküler hastalık %28,2 kardiyovasküler hastalıklar, %22 malignite, %11,8 diabetes mellitus, %15,5 solunum sistemi hastalıkları olarak tespit edildi. Turgut ve ark.'nın (62) yapmış olduğu çalışmada hastalık grubu şeklinde ayırım yapıldığı için bizim çalışmamızdan farklı tespit edildiği düşünüldü. Çınar ve ark.'nın (60) yapmış olduğu çalışmada ise sadece hastanedeki değil evde ve hastanede palyatif bakım alan hastalar alındığı için farklı sonuçlara ulaşıldığı düşünüldü. Ayrıca diğer çalışmalara göre çalışmamızda oranların farklı şekilde tespit edilme sebebinin çalışmamızdaki hasta sayısının az olması olabileceği düşünüldü.

Efendioğlu ve ark. (63) 1 yıllık sürede geriatri merkezinde yapmış oldukları bir çalışmada ortalama vitamin D düzeyini $12,64 \pm 11,12$ mcg/l, vitamin B12 düzeyini $346,148 \pm 224,934$ ng/l, folik asit düzeyini $5,57 \pm 3,51$ mcg/l olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise ortalama vitamin D düzeyi $15,76 \pm 13,92$ mcg/l, vitamin B12 düzeyi $755,81 \pm 521,28$ ng/l, folik asit düzeyi $7,30 \pm 4,61$ mcg/l olarak saptandı. Ele alınan bu iki çalışmada 1 yıllık sürede bakılan hasta sayılarının birbirine yakın olduğu görüldü. Vitamin D düzeyleri benzerlik göstermekte iken vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde farklılık gözlenmiştir. Vitamin B12 ve folik asit düzeyinin daha yüksek bulunması; çalışmamızda yer alan bazı hastaların daha önceden hastanede yatışlarının mevcut olması ve de yatışları boyunca iv veya oral vitamin replasman tedavileri almış olma ihtimallerinden kaynaklı olabileceği düşünüldü. Ayrıca Efendioğlu ve ark.'larının (62) yaptığı çalışmada sadece geriatric yaş grubu dahil edildiğinden vitamin düzeylerindeki farklılıkta etkisi olabileceği düşünüldü.

Kruger ve ark. (64)'nın yapmış olduğu Amerika Birleşik Devletleri'ni ve 5 ülkeyi de kapsayan çalışmada 70 yıllık veriler dahil edilmiş olup çalışmada erkek cinsiyetin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da erkek cinsiyet mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler; vitamin D eksikliğinin tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (65-68).

D vitamininin anti-inflamatuar, anti-proliferatif, anti-oksidatif ve immünmodulatör etkileri vardır bu etkiler yaşam süresinin artmasında katkıda bulunabilir fakat

D vitamini düzeyinin genel sağlık durumuna ve yaşam sũresine faydası olup olmadığı henũz kesin verilerle tanımlanamamıştır. Ayrıca vitamin D eksikliğinin hastalık sonucu veya belirteci olup olmadığı ve belirli komorbid hastalıklara sağkalım açısından faydası belirsizdir (68).Bununla birlikte spesifik bir 25(OH)D eşiğinin belirlenmesi 25(OH)D lũmlerinin standardizasyonunun olmaması nedeni ile engellenmektedir (70-71).

Heath ve ark'larının yapmış olduğu sistematik derlemede 2006 -2018 yılları arasında yayımlanmış 84 çalışma analiz edilmiştir. Vitamin D dũzeylerinin tũm nedenlere bağlı mortalite ile ters ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu ters ilişkinin doğrusal olmadığı ve vitamin D nin eşik değere yakın yũkseklikte olduğu durumlarda ilişkinin daha dũřũk oranda olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi vitamin D dũzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu ilişkinin açıklığa kavuşturulması için daha bũyũk ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda vitamin B12 dũzeyleri ile 1 aylık sağ kalım arasındaki ilişki analiz edildiğinde; eksitus olan hastaların vitamin B12 dũzeylerinin ortalaması, sağ kalan hastalardan yũksek bulunmuştur . Lacombe ve ark.nın Ocak 2007-Mayıs 2015 tarihleri arasında yapmış olduğu bir çalışmada 9198 hasta taranmış ve solid tũmr varlığı olan hastalarda kalıcı vitamin B12 dũzeyi yũksekliđi tespit edilmiştir (72).çalışmamızda hasta popũlasyonunun %28,2 sinde solid tũmr mevcut olup eksitus olan hasta popũlasyonunda vitamin B12 dũzeyi ortalaması anlamlı yũksek saptanmıştır (p=0,0002). Anlamlı bulunan bu ilişkinin bir diğer açıklaması da solid tũmr varlığı olan hasta popũlasyonu olabilir.

Ford ve ark.nın (73) 3059 hastada folik asit dũzeyleri ile kronik hastalık riskinin ilişkisini araştırdığı bir kohort çalışmasında; dũřũk serum folatının zayıf bir şekilde tũm nedenlere bağlı lũm riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda ise folik asit ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif, tek merkezli, kũũk örneklemli ve seçici olması, sonuçların genelleştirilebilirliğini ve gũvenilirliđini azaltabilir. Ayrıca vitamin D, vitamin B12 ve folik asit dũzeylerinin lũm zamanlamaları, yöntemleri ve standartları, hastaların demografik ve klinik özellikleri tedavi protokollerinin sonuçları etkileyebileceği dũřũnũlebilir. Bu vitamin dũzeylerinin yatış sũresi ve mortalite üzerindeki etkisini

daha iyi anlamak ve bu vitaminlerin takviyesinin fayda/zararlarını değerlendirmek için daha fazla, prospektif, çok merkezli, büyük örneklemlili ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak palyatif bakım servisinde yatan hastalarda vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin yatış süresi ve mortalite ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamızda incelenen 110 hastanın ortalama yatış süresi $33,34 \pm 32,83$ gün olarak hesapladık. Cinsiyete göre yatış süreleri değerlendirdiğimizde; 62 kadın hastanın ortalama yatış süresi $33,032 \pm 31,560$ gün, 42 erkek hastanın ortalama yatış süresi $33,729 \pm 34,750$ gün olarak hesapladık. Cinsiyete göre yatış süreleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızdaki hastaların yatış süreleri ile yaş ilişkisi incelediğimizde; 65 yaş altı 24 hastanın ortalama yatış süresi $36,167 \pm 29,620$ gün olarak tespit ettik. 65 yaş ve üzeri 86 hastanın bulunduğu çalışmamızda ortalama yatış süresi $31,709 \pm 33,656$ gün olarak tespit ettik. 65 yaş ve üstü hastaların ortalama yatış süreleri ile 65 yaş altı hastaların ortalama yatış süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Vitamin D düzeyi 30 mcg/l, 20 mcg/l ve <10, 10-19, 20-29 ve ≥ 30 mcg/l değerlerine göre ayrılan hastalar ile yatış süreleri arasındaki ilişki değerlendirdik ve her sınıflamada anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

. Vitamin B12 düzeyi <197 ng/l, 197-771 ng/l ve >771 ng/l olarak sınıflandırılan hasta grupları ile yatış süreleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Vitamin B12 düzeyi <300 ng/l ve ≥ 300 ng/l olarak sınıflandırıldı (21). Vitamin B12 değeri <300 ng/l olan grup ile vitamin B12 değeri ≥ 300 ng/l olan grup arasında yatış süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Hastaların folik asit düzeyleri <4,8 mcg/l, 4,8-37,3 mcg/l ve >37,3 mcg/l olarak sınıflandırıldı. Folik asit değeri 37,3 mcg/l'den yüksek grupta yer alan hasta tespit edilmedi. Folik asit değeri normal olan hasta sayısı 75 olarak tespit edilmiş ve bu grupta ortalama yatış süresi $33,360 \pm 32,871$ gün olarak tespit edilmiştir. Düşük grupta yer alan hasta sayısı 35'tir ve bu grupta ortalama yatış süresi $33,285 \pm 33,426$ gün

olarak tespit edilmiştir. Folik asit değerlerine göre gruplandırılan hastaların yatış sürelerinde anlamlı farklılık bulunmadı.

Sağ kalan hastaların vitamin B12 düzeylerini; eksitus olan hastalardan anlamlı olarak daha düşük tespit ettik.

Sağ kalan kadın hastaların Vitamin B12 düzeylerini; eksitus olan kadın hastaların Vitamin B12 düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük tespit ettik.

Sağ kalan erkek hastaların Vitamin B12 düzeylerini; eksitus olan erkek hastaların Vitamin B12 düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük tespit ettik.

Vitamin B12 <300 ng/l olan hasta grubunun CKİ skorlarının median değerlerini; vitamin B12 ≥ 300 ng/l olan hasta grubunun CKİ skorlarının median değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulduk.

Vitamin B12 düzeyi >771 ng/l olan hastaların CKİ skorunu; vitamin B12 düzeyi 197-771 ng/l olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulduk.

Vitamin B12 yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda erkek cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Çalışmamızda ele aldığımız hastalardan az bir kısmının daha önceden hastanede yatışları mevcut fakat vitamin replasmanları alıp almadığı bilinmemekte olup ayrıca solid tümöre sahip hastalarda vitamin B12 düzeyinin persistan yüksekliği tespit edilen çalışmalar mevcut. Bu bağlamda anlamlı bulunan bu sonucumuzun desteklenmesi için daha geniş hasta popülasyonuna ihtiyaç olduğunu gözlemledik. Vitamin D ve folik asit düşüklüğü, yüksekliği ve normal düzeylerde olmasının mortalite ile ilişkisinin olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızdaki hastaların Charlson Komorbidite İndekslerine göre ele aldığımız vitamin düzeyleri arasında da ilişki olmadığını tespit ettik.

Ayrıca çalışmamızda erkek cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit ettik.

Bu çalışma; vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin palyatif bakım servisinde yatan hastalarda yatış süresi ve mortalite ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmalardan biri olup, bu vitaminlerin mortalitenin patofizyolojisinde rol oynayan pek çok mekanizmayı etkileyebileceği, bu vitaminlerin takibinin palyatif bakım hastalarının yönetiminde önemli olabileceği düşünülmüş olup bu konuda daha geniş örneklemlerle prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1 Connor SR, Bermedo MCS. Global atlas of palliative care at the end of life: Worldwide Palliative Care Alliance; 2014.
- 2 Ferrell BR, Twaddle ML, Melnick A, Meier DE. National consensus project clinical practice guidelines for quality palliative care guidelines. Journal of palliative medicine. 2018;21(12):1684-9).
- 3 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care,2023> october).
- 4 Graham F, Clark D. WHO definition of palliative care. Medicine 2008; 2(36): 64-66.
- 5 Sucaklı MH. Palyatif Bakım ve Yaşam Kalitesi. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics 2014; 5(3): 109-113
- 6 Aydoğan F, Uygun K. Kanser hastalarında palyatif tedaviler. Klinik Gelişim 2011; 24: 4- 9)
- 7 Kabalak AA. Türkiye'de Palyatif Bakım Çalışmaları. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon-Özel Konular. 2017;10(1):7-12 // KIVANÇ MM. Türkiye'de palyatif bakım hizmetleri. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi. 2017;4(2):132-5)
- 8 Öztörün HS, Aras S. Palyatif Bakım Nedir? Türkiye Klinikleri Geriatri-Özel Konular. 2018;4(1):1-6
- 9 Kıvanç MM. Türkiye'de palyatif bakım hizmetleri. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi. 2017;4(2):132-5 //
- 10 Hacıkamiloğlu E, Utku ES, Cukurova Z, Keskinilic B, Topcu I, Gultekin M, et al. Community palliative care in Turkey: A collaborative promoter to a new concept in the Middle East. Journal of Public Health Management and Practice. 2016;22(1):81-8)
- 11 SBSHG. Palyatif bakım Hizmetleri Yönergesi [Available from: <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/38464/0/palyatif-bakim-hizmetlerinin-uygulama-usul-ve-esaslari-hakkinda-yonergepdf.pdf>).
- 12 Irmak Kaya, Z. (2022). Palyatif Bakım Servisinde İstenen Konsültasyonlar ile Sağlanan Multidisipliner Yaklaşımların Değerlendirilmesi . Geriatrik Bilimler Dergisi , 5 (2) , 28-37 . DOI: 10.47141/geriatrik.1159488).

- 13 Çeltek N, Okan İ. Palyatif Bakımda Hastaya Yaklaşım Ve Değerlendirme Ölçekleri. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics. 2017;8(4):241-5).
- 14 Connor SR, Bermedo MCS. Global atlas of palliative care at the end of life: Worldwide Palliative Care Alliance; 2014.
- 15 CİMETE G. Dünyada ve Ülkemizde Palyatif Bakım Uygulamaları. Türkiye Klinikleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği-Özel Konular. 2018;4(3):1-6).
- 16 National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines Version Palliative Care 1.2016.
- 17 Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. Journal of palliative care. 1996;12(1):5-11.
- 18 Baik D, Russell D, Jordan L, Dooley F, Bowles KH, Masterson Creber RM. Using the Palliative Performance Scale to Estimate Survival for Patients at the End of Life: A Systematic Review of the Literature. J Palliat Med. 2018;21(11):1651-61.) (Tablo 1).
- 19 Vollbracht C, Gündling PW, Kraft K, Friesecke I. Blood concentrations of vitamins B1, B6, B12, C and D and folate in palliative care patients: Results of a cross-sectional study. J Int Med Res. 2019 Dec;47(12):6192-6205. doi: 10.1177/0300060519875370. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31547720; PMCID: PMC7045681.
- 20 Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trend Biochem Sci 2004;29:664 –73.).
- 21 <https://www.knowledgeanglia.nhs.uk/LinkClick.aspx?fileticket=uzxxL87ljsg%3d&tabid=916&portalid=1&mid=2074>
- 22 Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic. 2010;15(3):199-222.).
- 23 Müller MJ, Volmer DA, Mass Spectrometric Profiling of Vitamin D Metabolites beyond 25-Hydroxyvitamin D. Clin Chem 2015;61(8):1033-1048.).
- 24 Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:53–58.).

- 25 Saleh L, Tang J, Gawinecka J, Boesch L, Fraser WD, Eckardstein A, Nowak A. Impact of a single oral dose of 100,000 IU vitamin D3 on profiles of serum 25(OH)D3 and its metabolites 24,25(OH)2D3, 3-epi25(OH)D3, and 1,25(OH)2D3 in adults with vitamin D insufficiency. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(12): 1912–1921.).
- 26 Langan C. Robert GJA. Vitamin B12 Deficiency : Recognition and Case Management. *Am Acad Fam Physicians*. 2017;96(6):384–9.).
- 27 British Ministry of Health Publications. Investigation and Management of Vitamin B12 and Folate Deficiency. www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides/gps/b12.pdf Erişim tarihi: 08.08.2006).
- 28 Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.).
- 29 Arıcan, Ö., Koç, K., Kutluk, R., & Ersoy, L. (2003). Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. *T Klin Dermatoloji*, 13, 4-10.).
- 30 Pawlak R. Is Vitamin B12 Deficiency a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Vegetarians? *Am J Prev Med*. 2015;48(6):e11–26.).
- 31 Smith DL. Anemia in the Elderly. *Am Fam Physician* 2000;62:1565-1572.
- 32 Lechner K, Fodinger M, Grisold W et al. Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(17):579-591.
- 33 Primack BA, Mahanah KJ. Anemia Current Diagnosis and Treatment in Family Medicine. 2004 Chapter 30: 369-382.
- 34 Matthews JH Cobalamin and folate deficiency in the elderly. *Baillieres Clin Haematol*. 1995;8(3):679-697.
- 35 The Merck Manual of Geriatrics. Hematological disorders and cancer. Macrocytic Anemias.2000. 3rd edition. Capter 69:674-714.www.merck.com/mrkshared/mmg/sec9/ch69/ch69d.jsp Erişim tarihi : 27.07.2006
- 36 Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annual Review of Nutrition* 1999;19: 357-377.).

- 37 http://tphd.org.tr/files/9_Pediatric_Konusma_Metinleri/Folik_Asit_Eksikliklerinde_Tani_Klinik_ve_Tedavi_Yaklasimlari%23Selma_Unal.pdf
- 38 Siaw –Cheok Liew. Folic acid and diseases – supplement it or not? Rev Assoc Med Bras 2016; 62(1):90-100).
- 39 Lynn B. Bailey, Jesse F. Gregory. Folate Metabolism and Requirements. J. Nutr. , 1999, 129: 779–782.
- 40 Catia Daniela Cantarella, Denise Ragusa, Marco Giammanco, Sabrina Tosi. Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of the literature. Cantarella et al. Genes & Nutrition (2017) 12:14 DOI 10.1186/s12263-017-0560-8.
- 41 Matthews JH Cobalamin and folate deficiency in the elderly. Baillieres Clin Haematol. 1995;8(3):679-697.
- 42 Çoban E, Akın M, Aykut A. ve ark. Yaşlı hastalarda anemi sıklığı ve morfolojik olarak dağılımı. Türk Geriatri Dergisi. 2004; 7 (3): 131-132.
- 43 Guisado-Clavero et al., 2018, C.-F. Huang et al., 2017, Violán et al., 2020.
- 44 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development y validation. J Chron Dis 1987; 40:373– 83
- 45 Quach S, Hennessy DA, Faris P, et al. A comparison between the APACHE II and Charlson index score for predicting hospital mortality in critically ill patients. BMC Health Serv Res.2009; 9: 129. (doi: 10.1186/1472-6963-9-129).
- 46 Das, Murat et al. “Prediction of Mortality With Charlson Comorbidity Index in Super-Elderly Patients Admitted to a Tertiary Referral Hospital”. Cukurova Medical Journal, vol. 47, no. 1, 2022, pp. 199-07, doi:10.17826/cumj.1017164.).
- 47<https://www.fronline.com/charlson-komorbidite-indeksi/>. Erişim tarihi 13.12.2023
- 48 Twaddle ML, Maxwell TL, Cassel JB, et al.: Palliative care benchmarks from academic medical centers. J Palliat Med 2007;10:86–98.

- 49 Penrod JD, Deb P, Luhrs C, et al.: Cost and utilization outcomes of patients receiving hospital-based palliative care consultation. *J Palliat Med* 2006;9:855–860.
- 50 Karolina Kuźbicka, Iga Pawłowska, Ivan Kocić, Selected aspects of nutrition in palliative care. *Palliat Med Pract* 2019; 13, 1: 17–21.
- 51 Quach S, Hennessy DA, Faris P, et al. A comparison between the APACHE II and Charlson index score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC Health Serv Res.*2009; 9: 129. (doi: 10.1186/1472-6963-9-129)
- 52 Extermann M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000, 35: 181-200
- 53 Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, DeLuca HF, Jones G, Munns CF, Bilezikian JP, Giustina A, Binkley N. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(10):2194-2207.
- 54 Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Rizzoli R, Sempos CT, Bilezikian JP. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(2):234-240.
- 55 Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch BR, Bianchi M, Stepan J, El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency; a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019 Feb 1. pii: EJE-18-0736.R1. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
- 56 Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(5):669-684.
- 57 https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/OSTEOPOROZ_MKH2022.pdf?a=1
- 58 Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med.* 2000;108(8):609-613. doi:10.1016/s0002-9343(00)00371-5
- 59 WHO. Ageing and health [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>).

- 60 ÇINAR H, Yasemin K, ENGİNYURT Ö. PALYATİF BAKIM HASTALARINDA BESLENME DURUMUNUN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ Effects of Nutritional Status on Quality of Life in Palliative Care Patients. *Bozok Tıp Dergisi*.7(4):1-7
- 61 ENGİNYURT Ö. Palyatif Servisinde Yatan Hastaların Hastalık Prevelansı. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*.11(1).
- 62 TURGUT Ö, PEKTAŞ M, AYDINLI B, SAGÜN A. Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Palyatif Bakım Biriminde yatan hastaların retrospektif analizi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*.12(3):407-12.)
- 63 Efendioğlu EM, Göl M, Tarakçıoğlu MS, Türkbeyler İH, Öztürk ZA. Determination of Vitamin D, Vitamin B12 and Folic Acid Deficiency Prevalence Among Geriatric Palliative Care Patients. *Eur J Geriatr Gerontol*. 2020;2(1):9-12.)
- 64 Kruger DJ, Nesse RM. Sexual selection and the male: female mortality ratio. *Evolutionary Psychology*. 2004;2(1):147470490400200112.
- 65 Chowdhury, R.; Kunutsor, S.; Vitezova, A.; Oliver-Williams, C.; Chowdhury, S.; Kiefte-de Jong, J.C.; Khan, H.; Baena, C.P.; Prabhakaran, D.; Hoshen, M.B.; et al. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014, 348, g1903. [CrossRef] [PubMed]
- 66 Garland, C.F.; Kim, J.J.; Mohr, S.B.; Gorham, E.D.; Grant, W.B.; Giovannucci, E.L.; Baggerly, L.; Hofflich, H.; Ramsdell, J.W.; Zeng, K.; et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am. J. Public Health* 2014, 104, e43–e50. [CrossRef] [PubMed]
- 67 Gaksch, M.; Jorde, R.; Grimnes, G.; Joakimsen, R.; Schirmer, H.; Wilsgaard, T.; Mathiesen, E.B.; Njolstad, I.; Lochen, M.L.; Marz, W.; et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS ONE* 2017, 12, e0170791. [CrossRef] [PubMed]
- 68 Schöttker, B.; Jorde, R.; Peasey, A.; Thorand, B.; Jansen, E.H.; Groot, L.; Streppel, M.; Gardiner, J.; Ordóñez-Mena, J.M.; Perna, L.; et al. Vitamin D and mortality: Meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014, 348, g3656. [CrossRef]).

- 69 Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 266–281. [CrossRef] [PubMed]
.,Hosseini-nezhad, A.; Holick, M.F. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013, 88, 720–755. [CrossRef] [PubMed]).
- 70 Binkley, N.; Dawson-Hughes, B.; Durazo-Arvizu, R.; Thamm, M.; Tian, L.; Merkel, J.M.; Jones, J.C.; Carter, G.D.; Sempos, C.T. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J. Steroid*
- 71 *Biochem. Mol. Biol.* 2017, 173, 117–121. [CrossRef])
- 72 Lacombe V, Chabrun F, Lacout C, et al. Persistent elevation of plasma vitamin B12 is strongly associated with solid cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1):13361. Published 2021 Jun 25. doi:10.1038/s41598-021-92945-y).
- 73 Earl S Ford, Tim E Byers, Wayne H Giles, Serum folate and chronic disease risk: findings from a cohort of United States adults, *International Journal of Epidemiology*, Volume 27, Issue 4, August 1998, Pages 592–598, <https://doi.org/10.1093/ije/27.4.592>