



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRİTİK HASTA ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN
SIKLIĞI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halit ÇİĞDEM

**Samsun
Ocak-2016**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRİTİK HASTA ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN
SIKLIĞI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halit ÇİĞDEM

**Danışman
Doç. Dr. Nazik YENER**

**Samsun
OCAK-2016**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Dr. Halit ÇİĞDEM tarafından Doç.Dr. Nazik YENER danışmanlığında hazırlanan
"Kritik Hasta Çocuklarda D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı ve Prognozla İlişkisi"
başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından .. /.. / 2016 tarihinde yapılan sınav ile Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

ONAY:

Bu tez, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığı'nca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Unvanı Adı SOYADI

ÖNSÖZ

Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim ve tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nazik Yener'e teşekkür ederim.

Bilgi ve desteğini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ayhan Dağdemir'e teşekkür ederim.

Hem bilgilerini hem dostluklarını paylaştığım tüm yan dal asistanı uzmanlarıma, asistanlık hayatım boyunca gece gündüz birlikte çalıştığım, dostluklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma mesleğimizin bu zorlu sürecini yaşanabilir hale getirmek için gösterdikleri emek ve sabırdan ötürü teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca tüm sıkıntılarında ve mutluluklarımda yanımda olan canım annem, babam, kardeşlerime ve sevgili eşim Dr. Emine Çiğdem'e teşekkür ederim.

ÖZET

KRİTİK HASTA ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN SIKLIĞI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Amaç: Çalışmamızın amacı kritik hasta çocuklarda çocuk yoğun bakım ünitesine yatış anında D vitamini eksikliği sıklığını ve eksikliğin hastalık tipi, şiddeti ve prognozla ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine 1 Haziran 2014 ile 30 Eylül 2015 tarihleri arasında yatırılan tüm hastalar geriye dönük olarak taranarak, yatışının ilk 24 saatinde kan D vitamini düzeyi bakılan 205 hasta dahil edildi.

Bulgular: Kritik hastalığı nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen 205 hastada ortalama 25 hidroksivitamin D3 seviyesini $19,9 \pm 11,8$ ng/dl bulduk. Hastalarımızda D vitamini eksikliği sıklığı %58,5 olup 2 yaş üstündeki hastalarımızda bu sıklık (%76,7) çok daha yüksekti. Yaştaki her 1 aylık artışın 25 hidroksivitamin D3 seviyelerinde 0,353 ng/mL azalmaya neden olduğunu tespit ettik. Hastaların D vitamini düzeyi üzerine belirleyici etkide bulunan bağımsız faktörler yaş ve kış mevsimi idi. D vitamini eksikliği ile vazopressör ihtiyacı arasında anlamlı ilişki vardı. D vitamini eksikliği ile yatış tanısı, mekanik ventilatör ihtiyacı, sepsis sıklığı, altta yatan kronik hastalık varlığı, pediatrik mortalite risk skoru (PRISM-III), çocuk yoğun bakım yatış süresi ve mortalite arasında anlamlı ilişki tespit etmedik.

Sonuç: Sonuç olarak D vitamini eksikliği çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hastalığı olan çocuklarda oldukça sık görülmekteydi. Hastalarımızın yaşı arttıkça D vitamini eksikliği görülme sıklığı artıyordu. D vitamini eksikliği ile vazopressör ihtiyacı ilişkili iken hastalık şiddeti ve prognoza ait parametrelerle D vitamini eksikliği arasında bir ilişki yoktu.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, kritik hasta, çocuk, mortalite, PRISM III skoru

Halit ÇİĞDEM, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ocak-2016

ABSTRACT

THE PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN CRITICALLY ILL CHILDREN AND ITS ASSOCIATION WITH THE PROGNOSIS

Objective: The aim of this study is to investigate the prevalence of vitamin D deficiency and its relation with the type and severity of disease and prognosis in critically ill children hospitalized in pediatric intensive care unit.

Material and Methods: All the patients hospitalized in Pediatric Intensive Care Unit of Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, between June 1, 2014 and September 30, 2015 were retrospectively examined and 205 patients whose blood 25 hydroxyvitamin D3 levels were studied within the first 24 hours were included.

Findings: The mean 25 hydroxyvitamin D3 level of 205 patients who were followed in the pediatric intensive care unit due to critical illness was 19.9 ± 11.8 ng / dL. The prevalence of vitamin D deficiency in our patients was 58.5% and this ratio was higher in patients over 2 years of age (76.7%). It was also determined that 1-month increase in the age corresponds with decrease of 0.353 ng / ml in 25 hydroxyvitamin D3 levels. Patient's age and winter season were found to be the independent factors affecting the level of vitamin D. The relationship between vitamin D deficiency and vasopressor need was significant. On the other hand, no significant association was detected between vitamin D deficiency and the diagnosis on admission, mechanical ventilator need, the prevalence of sepsis, underlying chronic disease, pediatric risk of mortality score (PRISM-III), length of pediatric intensive care unit stay, and mortality.

Conclusion: Vitamin D deficiency was more common in critically ill children hospitalized in pediatric intensive care unit. As the age of the patients increases, the prevalence of vitamin D deficiency also increases. While vitamin D deficiency was found to be associated with vasopressor need, no relationship was found between vitamin D deficiency and the severity of disease and parameters of the prognosis.

Keywords: Vitamin D, critically ill, child, mortality, PRISM III score.

Halit ÇİĞDEM, Expertation Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, January-2016

SİMGELER VE KISALTMALAR

24,25(OH)2VitD: 24,25 Dihidroksivitamin D

25(OH)VitD: 25 Hidroksivitamin D

25(OH)VitD2 (=vitamin D2): 25 Hidroksivitamin D2 (ergokalsiferol)

25(OH)VitD3 (=vitamin D3): 25 Hidroksivitamin D3 (kolekalsiferol)

1,25(OH)2VitD3 (=aktif D vitamini): 1,25 Dihidroksivitamin D

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALP: Alkalen fosfataz

Ca: Kalsiyum

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

DBP: Vitamin D-bağlayıcı protein

DC: Dendritik hücreler

ECLIA: Electrochemiluminescence

IL: İnterlökin

IFN- γ : İnterferon-gama

LC-MS: Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy

Mg: Magnezyum

mg : miligram

ml : mililitre

mmol : milimol

MV: mekanik ventilasyon

ng : nanogram

nm : nanometre

nmol : nanomol

P: Fosfor

PRISM-III: Pediatrik mortalite risk skoru

Provitamin D2: Ergosterol

Provitamin D3: 7-dehidrokolesterol

PTH: Parathormon

SIRS: sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SSS: Santral sinir sistemi

T1D: Tip 1 Diabet

Th: Yardımcı T hücre

TNF: Tümör nekroz faktör

UVB: Ultraviyole B

VDR: Vitamin D reseptörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil-1: D vitamini kaynakları ve metabolizması.....	7
Şekil-2: D vitamini metabolizması.....	9
Şekil-3: 1,25(OH) ₂ VitD ₃ 'ün etki mekanizması.....	10
Şekil-4: Kanserde vitamin D'nin rol aldığı moleküler mekanizmalar.....	20
Şekil-5: Hastalarının cinsiyet dağılımı.....	27
Şekil-6: Hasta yatış tanımlarının dağılımı.....	28
Şekil-7: Altta yatan hastalık varlığı.....	28
Şekil-8: Mekanik ventilasyon ve inotrop/vazopressör tedavisi sıklığı.....	29
Şekil-9: Yatış anında ve takiplerde sepsis gelişen hastaların dağılımı.....	31
Şekil-10: 25(OH)VitD ₃ seviyelerine göre yaş değerleri.....	33
Şekil-11: 25(OH)VitD ₃ seviyelerine göre ağırlık değerleri.....	34
Şekil-12: 25(OH)VitD ₃ seviyelerine göre boy değerleri.....	34
Şekil-13: 25(OH)VitD ₃ seviyelerine göre VKİ değerleri.....	35
Şekil-14: 25(OH)VitD ₃ seviyelerine göre PRISM-III skorları.....	36
Şekil-15: 25(OH)VitD ₃ seviyelerine göre yatış süresi değerleri.....	37

TABLÖLAR

Tablo-I: Raşitizm ve D vitamininin tarihçesi.....	4
Tablo-II: 1,25(OH) ₂ VitD ₃ 'ün sentezini etkileyen faktörler.....	8
Tablo-III: Vitamin D metabolitlerinin normal plazma değerleri.....	14
Tablo-IV: Serum 25(OH)VitD değerlerinin yorumu.....	15
Tablo-V: Rikets bulguları.....	18
Tablo-VI: Rikets evresine göre biyokimyasal bulgular.....	18
Tablo-VII: Hastaların demografik özellikleri.....	30
Tablo-VIII: Hastaların biyokimyasal değerler.....	31
Tablo-IX: Yatış anında ve takiplerde sepsis varlığına göre D vitamini düzeyleri.....	32
Tablo-X: D vitamini kullanımına göre bazal biyokimyasal değerlendirmeleri.....	32
Tablo-XI: D vitamini seviyesine göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	38
Tablo-XII: D vitamini seviyesine göre bazal biyokimyasal değerlendirmeler.....	39
Tablo-XIII: Vitamin D seviyelerini belirleyen faktörlere ait multivaryan lineer regresyon modeli.....	39
Tablo-XIV: ÇYBÜ 'nde yatış süresini belirleyen faktörlere ait Cox regresyon model..	40
Tablo-XV: Mortaliteyi belirleyen faktörlere ait lojistik regresyon modeli.....	41
Tablo-XVI: Kritik çocuk hastalarda D vitamini eksikliği ile ilgili çalışmalar.....	43

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER.....	VI
TABLolar.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 D Vitamininin Tarihçesi	3
2.2 D Vitamininin Özellikleri	4
2.3 D Vitamin Kaynağı ve Sentezi	5
2.4 D Vitamininin Etki Mekanizması.....	6
2.5 D Vitamin Metabolizması	7
2.6 D Vitamin Desteği.....	12
2.7. D Vitamin Seviyesi.....	13
2.8. D Vitamininin Organizmaya Etkileri.....	15
2.8.1. İntrauterin Dönemde D Vitamininin Etkileri.....	15
2.8.2. Yenidoğan Döneminde D Vitamininin Etkileri.....	16
2.8.3. D Vitamininin Kemik Dokuya Etkileri.....	16
2.8.4. D Vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri.....	19
2.8.5. D Vitamininin Antineoplastik Etkileri.....	19

2.8.6. D Vitamininin Obeziteyle İlişkisi.....	21
2.8.7. D Vitamininin Diyabetle İlişkisi.....	21
2.8.8. D Vitamininin Beyin Üzerine Etkileri.....	22
2.9. D Vitamini Profilaksisi , Rikets Tedavisi ve Stoss Terapi.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	50
7.KAYNAKLAR.....	52
ÖZGEÇMİŞ	

1.GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini, esas fonksiyonu paratiroit bezler, böbrekler ve bağırsaklarla etkileşim yoluyla, kalsiyum (Ca) homeostazının, kemik oluşum ve rezorpsiyonunun düzenlenmesi olan bir hormon prekürsörüdür. Bunun yanında diğer organlar üzerinde de başka önemli etkileri mevcuttur (kas fonksiyonları, insülin hassasiyeti, immunkompetans, sinir sistemi gelişimi ve mental sağlık) (1-5). D vitamininin dolaşımdaki major formu 25 hidroksivitamin D (25(OH)VitD)'dir ve seviyesi total vitamin D seviyesini gösteren mevcut en iyi göstergedir (6). D vitamininin yeterliliğini tanımlayacak kesin düzeyleri tartışmalı olmasına rağmen, literatürde çoğunlukla 25(OH)VitD $\leq$ 20 ng/ml vitamin D eksikliği olarak tanımlanmıştır (7,8).

Yetişkinlerde düşük vitamin D konsantrasyonu, osteoporoz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, tip-1 diyabet (T1D) ve kanser gibi birçok hastalığın risk artışı ile bağlantılıdır (9). Ayrıca kesitsel bir çalışmada vitamin D seviyeleri ile fonksiyonel vital kapasite ölçülerek elde edilen akciğer fonksiyonları arasında ilişki tespit edilmiştir (10). Rikets dışındaki vitamin D eksikliği ile ilişkili morbidite nedenleri pediatrik hastalarda iyi tanımlanmamıştır. Çocuklarda düşük D vitamini seviyelerinin astım ve alerji yaygınlığının artışıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (11). Kumar ve arkadaşları (12) çocuklarda ve adolesanlarda D vitamini eksikliğinin, hipertansiyon, düşük HDL seviyelerini içeren kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir .

Çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) kritik hastalığı nedeniyle farklı tanımlı hastalar yatırılarak izlenmekte ve bazı hastalar uzun süre yataarken bazıları da kaybedilmektedir. Hasta izleminde temel hedefler yoğun bakımda yatış süresini kısaltmak, sekel gelişimini ve mortaliteyi azaltmaktır. Literatürde kritik hastalığı olan çocuk hastalarda D vitamini eksikliğinin sağlıklı çocuklara ve diğer hastalara göre daha sık olduğu ve bu eksikliğin mortalite dahil prognoza olumsuz etkileri olduğunu bildiren çalışmalar yanında, eksikliğin sık olduğu ancak prognoza etkili olmadığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (8,13-16). Rippel ve arkadaşları (8) ÇYBÜ'nde yatan kritik hasta çocuklarda özellikle de kalp hastalığı olan infant ve çocuklarda D vitamini eksikliğinin sık olduğunu ancak D vitamini seviyesi ile sağkalım ve ÇYBÜ yatış süresi arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir, yalnızca kardiyak cerrahi geçiren

hastalarda, erken postoperatif dönemde inotrop ihtiyacı ile D vitamini seviyesi arasında güçlü ilişki saptamışlardır. Dayre McNally ve arkadaşları (17) ÇYBÜ'lerine yatırılan 6 ay-13 yaş arası 326 kritik hasta çocuğun %69'unda D vitamini eksikliği tespit etmişler ve D vitamini eksikliğinin pediatrik mortalite risk skoru (PRISM-III) ve uzun yoğun bakım yatış süresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Madden ve arkadaşları (18) kritik hasta çocuklarda D vitamini eksikliğinin daha yüksek oranda görüldüğünü ve kritik hasta çocuklarda D vitamini düzeyinin belirlenmesi ve etkili replasman tedavi stratejilerinin uygulanması gerektiği belirtmişlerdir.

Ülkemizden ÇYBÜ'nde izlenen hastalarda D vitamini eksikliğinin sıklığı ve bu eksikliğin hasta prognozuna etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızın amacı kritik hasta çocuklarda ÇYBÜ'ne yatış anında D vitamini eksikliğinin sıklığını ve eksikliğin hastalık tipi, şiddeti ve prognozla ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamininin Tarihçesi

Çocuklarda gelişen kemik hastalıklarından ilk söz edenler Bergamalı Galen ve Efesli Soranus'tur. Ayrıca antik Roma döneminde kemik hastalıklarından korunmak için güneş altında dinlenme de önerilirdi(19).

XVII. yüzyılda İngiltere'de rikets, evlerinden dışarı çıkarılmayan zengin çocuklarda görülüyordu ve bu hastalığa "İngiliz hastalığı" deniyordu. Rikets konusunda geniş kapsamlı bilgi içeren ilk kitap Glisson'un "de Rachitides" adlı kitabıdır. Francis Glisson 1650 yılında Londra'da latince olarak basılan bu kitabında, o zamana kadar bilinenlerden farklı olarak, raşitizmin ayrı bir hastalık olduğunu hemen hemen günümüzdeki klinik bulguları ile tarif etmiş ve raşitizm adının Yunanca'da bükülme, ekstremitelerde eğilme anlamına gelen "Rhachitis'den geldiğini belirtmiştir (20).

Snadecki riketsin önlenmesi ve tedavisinde güneş ışığının etkinliğini vurgulamıştır (9). Palm 1890'da bu gözlemleri destekledi ve riketsin önlenmesinde sistemik güneş banyosu uygulamalarını başlattı. Huldschinsky ise 1919 yılında haftada 3kez/1 saat olmak koşulu ile bir kuvars lamba kullanarak ultraviyole (UV) ışın uygulaması yaparak, UV ışının rikets tedavisindeki yerini ve önemini kanıta dayalı olarak gösterdi (21).

Endüstri devrimi sırasında şehirlerde hava kirliliğinin başlaması ile birlikte güneş görmeyen sık yerleştirilmiş evlerde yaşayan fakir aile çocuklarında riketsin daha sık görüldüğü, buna karşın beslenmesi hiç de iyi olmayan taşrada yaşayan çocuklarda bu hastalığa rastlanmadığı bildirilmiştir (19).

Mellanby 1918'de riketsin balık yağı kullanımı ile önlenebileceğini gösterdi (9). McCollum ise balık yağında riketsi önleyen ve tedavi eden bu maddenin vitamin D olduğunu kanıtladı (9).

1920'li yıllarda Steenbock ve Black çeşitli bitkilerin (mayanın) UV irradiasyonu yolu ile ergosterolden (provitamin D2), ergokalsiferole (vitamin D2=25(OH)VitD2) dönüşümünün sağlanarak böylece besinlerin antiraşitik özellik kazandığını gösterdi (9). Daha sonra vitamin D'nin 3 yapısı aydınlatıldı. Bitkisel kaynaklı vitamin D, vitamin D2 ve hayvansal kaynaklı olan ise kolekalsiferol (vitamin D3=25(OH)VitD3) olarak adlandırılmaya başlandı.

Doksanlı yıllardan günümüze kadar gelen sürede ise nutrisyonel rikets tanısında tekrar bir artma saptandı. Rikets tanısındaki artmadan sorumlu tutulan risk faktörleri arasında ev içinde yaşam, maternal vitamin D eksikliği, vitamin D intoksikasyonundan korkma, deri kanseri veya melanoma olma korkusu ile güneş ışığından korunma, vitamin D ile güçlendirilmiş besinlerin alınamaması sayılmaktadır. Raşitizm ve D vitamininin tarihçesi Tablo-I’de özetlendi (22).

Tablo-I.Raşitizm ve D vitamininin tarihçesi (22)

300-500 milyon yıl önce: Kalsifiye olmuş iskeletler bulundu.

2. Yüzyıl: Efesli Soranus Romalı çocuklarda raşitizmi tarif etti.

1645: Glisson, İngiltere’de şehirli çocuklarda raşitizmi “İngiliz hastalığı” olarak tarifledi.

1822: Snadecki, güneş ışığının iyileştirici etkisini belirtti.

1912: Hopkins, vitaminleri gösterdi.

1921: Mellanby, yağda eriyen D vitaminini tanımladı.

1923: Goldblatt ve Soames, deride ultraviyole etkisi ile D vitamini prekürsörlerinden D vitamini oluşturulduğunu gösterdi.

1930: Windaus, D Vitamininin kimyasal yapısını gösterdi.

1937: Albright, D Vitaminine dirençli raşitizmi tanımladı.

1950’ ler: Carlsson ve Nikolaysen, D Vitamini ile yiyeceklerle Ca’un emilimi arasındaki bağıntıyı gösterdi.

1968: De Luca 25(OH)VitD’yi gösterdi.

1970: Kodicek ve Fraser, renal kalsitriolü tanımladı.

1975: Haussler, D vitamininin bağlandığı nükleer reseptörü tanımladı.

1988: Baker, vitamin D reseptörünü (VDR) klonladı.

1997: Fu ve ark. 25OH-1 alfa hidroksilazı klonladı.

2.2. D Vitamininin Özellikleri

D vitamini ciltte UV B ışınının oluşturduğu fotokimyasal reaksiyon sonucu 7-dehidrokolesterol’ün (provitamin D3), vitamin D3’e dönüşümü ile başlayan olaylar zincirini takiben oluşan bir hormondur. UV ışınına uzun süre maruz kalma durumunda

ciltteki vitamin D3 tekrar provitamin D3'e dönüşebilir ve herhangi bir toksisite gelişimi söz konusu olmaz (23).

D vitamini dört halka yapıları olmadığından dolayı gerçek anlamda steroid değildir (24). Mayada ve mantarlarda provitamin D2'den, UVB ışık etkisiyle türemiş vitamin D2 ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda provitamin D3, UVB ışık etkisiyle türemiş D vitamini olarak isimlendirilir. Vitamin D2 ve vitamin D3 'ün her ikisi de benzer yolla metabolize olup, eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir (25,26).

2.3. D Vitamin Kaynağı ve Sentezi

D vitamininin iki kaynağı vardır; birincisi deride sentezlenen vitamin D3 ve ikincisi besinlerle alınan vitamin D2'dir. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3, ince bağırsakta misellere katılır ve proksimal ince bağırsaktan emilir. İnce bağırsaktan emilen D2 ve D3 vitamini, kandaki D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein:DBP) ile karaciğere taşınır (27). Somon balığı, uskumru, ton balığı, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan ve maydanoz gibi besinler D vitamini yönünden zengindir.

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez, mevsimler, hava kirliliği düzeyi, ülkenin bulunduğu enlem, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, giyinme tipi, deriye sürülen koruyucu kremler gibi faktörlere bağlıdır. Güneş kremi faktör düzeyi 15 veya üzerindeki kremlerin kullanılması güneş ışınlarının %99 oranında deriye ulaşmasını engellemektedir (28, 29).

Karaciğerde kolesterolden sentezlenen provitamin D3 hematojen yolla derinin malpighi tabakasına gelir. Güneş ışınlarında bulunan UVB (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile D3 vitamini dönüştürülür (30). Provitamin D3 UVB ışınlarıyla deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısıyla hızla D3 vitaminine dönüşür. Bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitamini parçalayarak inaktif ürünlere (lumisterol, takisterol) dönüştürür. Bu mekanizma, güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (31). Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm² başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir (32).

D vitamini sentezi için en uygun zaman dilimi saat 11:00 ile 15:00 arasındır (32-34). Annelerin D vitamini düzeyleri normalse, bebeklerin bez varken haftada 10 dakikadan az, giyinik olarak 30 dakika kadar güneş görmeleri yeterli olabilmektedir (35,36). Deriden D3 vitamini sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder (30). Pencere camından dalga boyları 320 nm'den düşük olan güneş ışınları geçemediğinden, cam arkasından güneşlenmenin D vitamini sentezi açısından yararı yoktur (24, 34).

2.4. D Vitamininin Etki Mekanizması

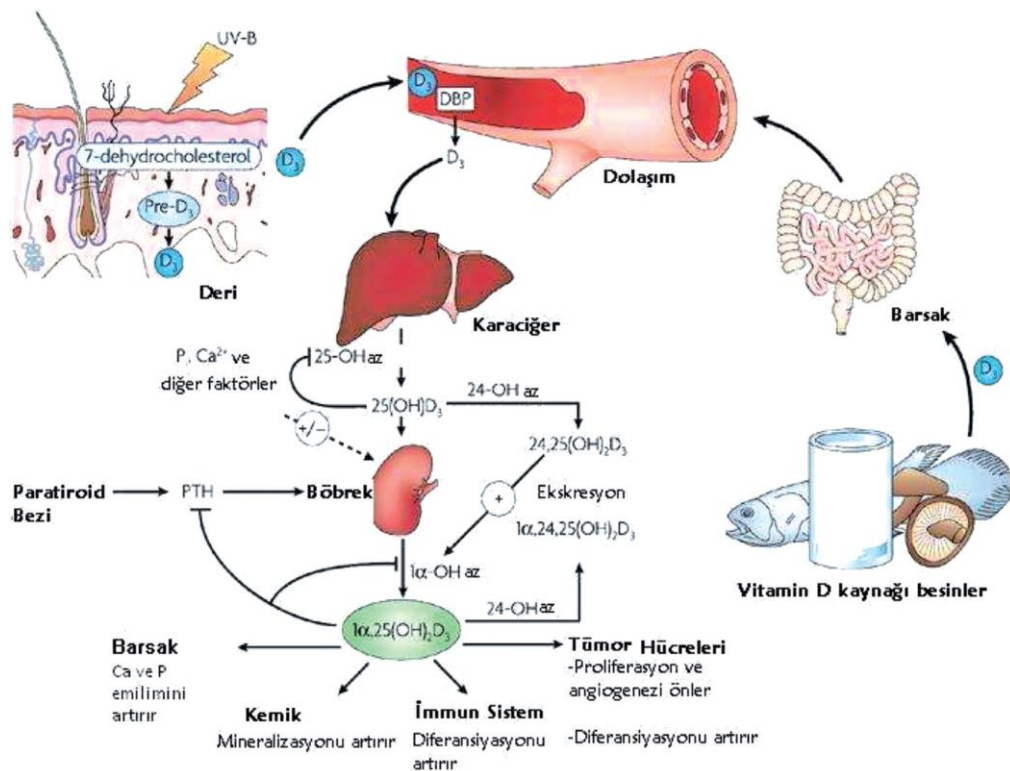
D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini (1,25(OH)₂VitD₃) sayesinde gerçekleşir. Bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan (saatler veya günler içinde) gerçekleşen nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden gerçekleşmektedir (genomik olmayan etki). Bu genomik olmayan etki genellikle geçici olan iyonların kalsiyum-klorür transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) etkinleştirerek gerçekleştirmektedir. D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak toplam genomun %0,8-5'ini düzenlediğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, farklılaşması, apoptozis, membran transportu, hücre metabolizma, adhezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (37). Ayrıca aktif D vitamininin iskelet kası, immün sistem ve sinir büyüme faktörü gibi proteinlerin aktifleşmesini ve hücre farklılaşmasında düzenleyici role sahip olduğu, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi hareket ettiği (30,38) ve D vitamini yetersizliğinin diyabet, koroner kalp hastalığı ve tüberküloz için hazırlayıcı risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (30,39). VDR genindeki genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece Ca metabolizması yanında hücre çoğalması ve immün fonksiyonların da etkilendiği önemli sorunlar ortaya çıkabilir. Diğer yandan, aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanmak (non-genomik etki) sureti ile MAP veya cAMP gibi

ikincil habercileri aktifleyerek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, barsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (37,40).

2.5. D Vitamini Metabolizması

Besinlerle alınan D vitamini ince bağırsağın proksimal kısmından emilerek duktus torasikus yolu ile dolaşıma girer. Bütün D vitamini şekilleri dolaşımda alfa globulin yapısındaki DBP'ye bağlanır (41). Vücuttaki DBP, normalde alınan D vitamini miktarının beş katını bağlayacak kadardır. Bu da D vitamini intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır (41). Aktif olmayan D vitamini önce karaciğerde, daha sonra da böbreklerde metabolik işlemlerle aktif formuna dönüşür.

Karaciğere gelen D2 ve D3 vitaminleri hidroksilasyonla (mikrozomal 25-hidroksilaz) , vitamin D 'ye dönüşür. 25(OH)VitD, dolaşımdaki en önemli D vitamini formu ve D vitamini deposunun en güvenilir göstergesidir (42). 25(OH)VitD böbreklerde hidroksilasyonla (1- α -hidroksilaz) 1,25(OH)2VitD3'e dönüştürülür. Bu form D vitamininin en aktif şeklidir. Karaciğerde oluşan 25(OH)VitD safra ile ince bağırsaklara atıldığında ince bağırsaktan enterohepatik dolaşım ile tekrar geri emilir (Şekil-1) (43).



Şekil-1. D Vitamini kaynakları ve metabolizması.

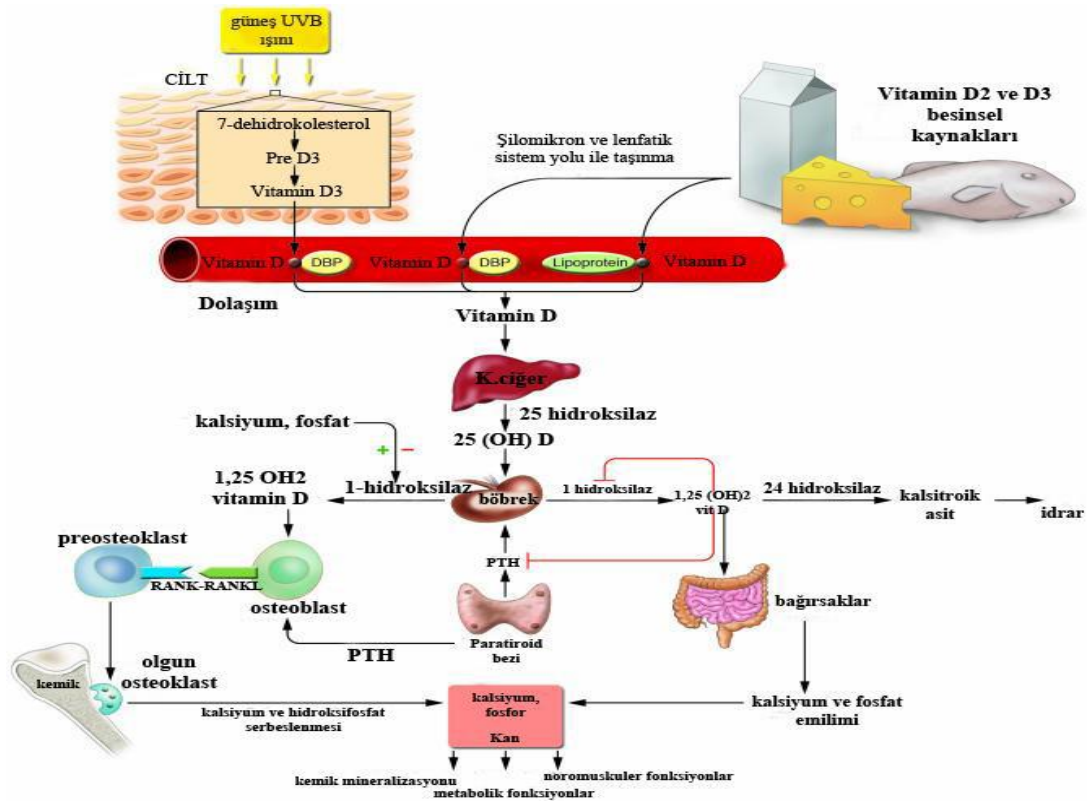
Vücuttaki D vitamininin hepsi 25(OH)VitD'ye çevrilemez, yağ dokusu tarafından absorbe edilir (44). Steroid yapıda bir hormon olan D vitamini böbrek, ince bağırsak, paratiroid bezler, kemikte osteoblastlar, pankreasta adacık hücreleri, beyin hücreleri ve epitelde reseptörleri bulunur. D vitamini, hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlar. Parathormon (PTH) ve kalsitoninle birlikte Ca ve fosfor (P) metabolizmasında önemli rol oynar (Şekil-2). İnce bağırsaktan Ca'un aktif transportunu artırır. İnce bağırsak ve böbrekte P reabsorpsiyonunu uyarır (45-47). 1,25(OH)2VitD3'ün sentezi böbrek dışında kemik, plasenta ve granülatöz dokularda da gerçekleşebilmektedir. Proksimal tübülüs hücrelerinde 1,25(OH)2VitD3 sentezi, PTH etkisi ile olur. PTH, hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive eder ve hücre içindeki cAMP artırır. cAMP, özel bir protein kinazı aktive ederek 1- α -hidroksilaz enzim aktivesini artırır. 1,25(OH)2VitD3'ün sentezi üzerine olumlu veya olumsuz etkileri olan faktörler ise Tablo-II'de görülmektedir (48).

Tablo-II. 1,25(OH)2VitD3'ün sentezini etkileyen faktörler

Olumlu Etkileyen Faktörler	Olumsuz Etkileyenler Faktörler
PTH	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1,25(OH)2VitD3 yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

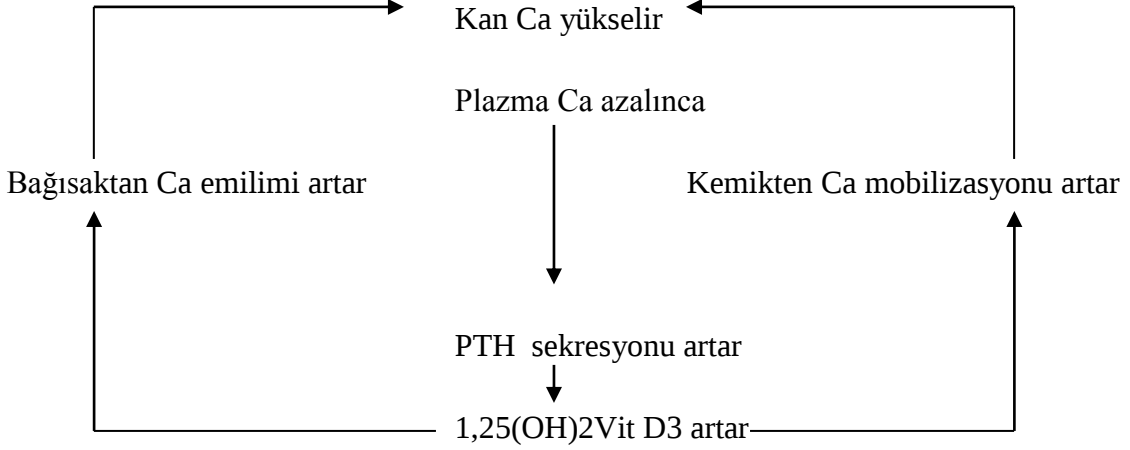
Sentezlenen 1,25(OH)2VitD3 kana salınarak böbrek, kemik ve barsak gibi hedef dokulara taşınır; burada reseptörlerine bağlanarak mRNA sentezini ve hormonun biyolojik etkilerini açığa çıkaran protein translasyonunu uyarır (24). 1,25(OH)2 VitD3'ün esas hormonal fonksiyonu Ca ile P'un barsaklardan emilmesini sağlamak ve PTH'un uyardığı osteoklastik kemik rezorbsiyonuna yardımcı olmaktır. Barsak mukoza epiteline gelen 1,25(OH)2VitD3 sitozolde bulunan reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerin çekirdeklerine taşınır ve orada Ca bağlayan protein mRNA'nın yapılmasını sağlar. Bu spesifik mRNA yardımıyla barsak mukoza hücresinde sentez edilen Ca

bağlayan protein, Ca'un barsaktan kana geçişini düzenler. Vitamin D eksikliği oluşturulmuş hayvanlarda 1,25(OH)2VitD3 enjeksiyonundan yarım saat sonra barsak mukoza epiteli fırçamsı kenarlarında ALP (alkalen fosfataz) ve Ca bağımlı ATP aktivitesinin artması sonucu Ca emiliminin arttığı bildirilmiştir (48). 1,25(OH)2VitD3 kemikte osteoklast benzeri hücrelerin aktivitelerini artırırken, osteoblast benzeri hücrelerin aktivitelerini baskılar (24). Osteoklastlar vitamin D reseptörü içermezler, ancak 1,25(OH)2VitD3'ün kemik iliğinde kök hücreden osteoklast oluşumunda rol aldığına dair bazı deliller vardır (30). 1,25(OH)2VitD3'ün Ca'un kemikten rezorbsiyonunu sağlayabilmesi için PTH varlığı gerekmele birlikte, PTH eksikliği durumlarında, farmakolojik dozlarda 1,25(OH)2VitD3 kemik rezorbsiyonunu uyarabildiği gösterilmiştir. 1,25(OH)2VitD3 azaldığında fosfatürinin artması yükselen PTH düzeyi ile açıklanır. Kanda 1,25(OH)2VitD3 artınca böbrek tubulus hücrelerinden P geri emilimi artar (48). 1,25(OH)2VitD3'ün 24-hidroksilaz enzimini uyararak 24,25 dihidroksi vitamin D3 (24,25(OH)2VitD3)'ün oluşumunu sağlama ve 1- α -hidroksilaz enzimini inhibe ederek 25(OH)VitD3'ün, 1,25(OH)2VitD3'e dönüşümünü azaltma gibi renal vitamin D metabolizması üzerinde önemli etkiler vardır (şekil-2) (24).



Şekil-2. D vitamini metabolizması

Ayrıca 1,25(OH)₂VitD₃, PTH'un sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder. 1,25(OH)₂VitD₃'ün etki yerleri ve mekanizmaları Şekil-3'te görülmektedir.



Şekil-3. 1,25-(OH)₂VitD₃'ün etki mekanizması

1,25(OH)₂VitD₃ yapımı, mitokondriyal bir enzim olan 1- α -hidroksilaz feed-back mekanizması ile sıkı bir kontroldedir. 1,25(OH)₂VitD₃ arttığında negatif feed-back ile 25(OH)VitD yapımı inhibe olur. PTH, böbrekte 1,25(OH)₂VitD₃ yapımını etkileyen en önemli faktördür. Primer hiperparatiroidide 1,25(OH)₂VitD₃ düzeyi artarken, hipoparatiroidide azalır. Serum Ca ve P düzeyleri 1,25(OH)₂VitD₃ yapımını etkiler. Serum Ca ve P düzeyleri normale döndüğünde böbrekte 1,25(OH)₂VitD₃ inaktif metabolitlerine dönüşür (47). D vitamini eksikliğinde 1,25(OH)₂VitD₃'ün sentezi en yüksek seviyededir. P, böbrekte 1- α -hidroksilaz aktivitesi üzerine etki eden faktörlerden diğeridir. P eksikliği sonucunda 1,25(OH)₂VitD₃ yoğunluğundaki artışla Ca ve P'un bağırsaklardan emilimi artar. P'dan başka prolaktin, büyüme hormonu, insülin ve kalsitonin de 1- α -hidroksilazın uyarılmasına neden olur (43). 1,25(OH)₂VitD₃'ün biyolojik etkisi, hedef organdaki sitozol reseptörüne bağlanması ile başlar. 1,25(OH)₂VitD₃ reseptör kompleksi, hücre nükleusunda mRNA sentezi için DNA transkripsiyonunu uyarır ve hormonun biyolojik etkilerini oluşturan proteinlerin sentezini sağlar (43). 1,25(OH)₂VitD₃ reseptörleri, barsak mukoza epitel hücresi dışında deri, beyin, pankreas hücreleri, kemik doku (osteoblastlar), kemik iliği (monosit, makrofaj ve megakaryosit), over, testis, plasenta, timus ve meme dokusu duktulus epitelyum hücrelerinde de tespit edilmiştir (48-50).

Böbrekte üretilen diğer bir metabolit 24-hidroksilasyon sonucu oluşan 24,25-(OH)₂VitD₃ olup, osteoid dokuda Ca fosfat apatit kristallerini çöktürerek kan Ca'unu düşürdüğü sanılmaktadır (51). 1,25,26(OH)₃VitD ve 25,26(OH)VitD'nin ise biyolojik aktivitelerinin olmadığı kabul edilmekle birlikte, organizmada vitamin D konsantrasyonu arttığı durumlarda 1- α -hidroksilaz enziminin inhibe olup 1,25,26(OH)₃VitD ve 25,26(OH)₂VitD konsantrasyonlarının artması, bu metabolitlerin organizmayı vitamin D toksisitesine karşı korudukları şeklinde yorumlanmaktadır (52,53). Organizmada Ca dengesi barsaklar, P dengesi ise böbrekler tarafından düzenlenmektedir. 25(OH)VitD'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür (54). Ca'un barsaklardan emilimi vitamin D' nin eksik olduğu durumlarda %10–15 civarındayken, D vitamini seviyesinin normal olduğu durumlarda %30-80'lere kadar çıkmaktadır (54). D vitamini düzeyi normal ise, barsaklardan Ca emilimi yeterli olmakta, buna bağlı olarak PTH ve 1,25(OH)₂VitD'ün aktivitesi normal sınırlarda kalmakta ve kemiğin mineralizasyonu olumlu yönde etkilenmektedir. Eğer 25(OH)VitD düzeyi normal sınırların altında ise, barsaktan Ca emilimi azalmakta ve hipokalsemiye bağlı sekonder hiperparatiroidizm oluşmaktadır. PTH, böbreklerde 1- α -hidroksilaz enziminin aktivitesini artırmak suretiyle 1,25(OH)₂VitD₃ düzeyini yükseltmektedir (55). 1,25(OH)₂VitD₃ ve PTH, kemiklerden Ca'u mobilize edilerek mineralizasyonu olumsuz etkilemektedir. Bütün bunların neticesinde, PTH'nun yükselmesine neden olan serum 25(OH)VitD düzeyi yani "eşik değeri" önem kazanmaktadır. Yetişkinlerde bu eşik değer 15 ng/ml (37,5nmol/L) olarak belirlenmiştir (56,57). Çocuklarda belirlenmiş bir eşik değer olmamakla birlikte, 25(OH)VitD düzeyinin 11 ng/ml'nin altına indiği durumlarda organizmada PTH ve 1,25(OH)₂VitD₃ düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir (36). Bu nedenle, 25(OH)VitD düzeyi düşük olan ancak raşitizm bulguları olmayan çocuklarda PTH ve 1,25(OH)₂VitD₃ düzeyi yüksek ölçülebilmektedir (58,59). Henüz raşitizme ait klinik bulguların olmadığı ancak PTH'nun yükselmesine neden olan 25(OH)VitD düşüklüğü (subklinik D vitamini yetersizliği) önem arz etmektedir. D vitamininin raşitizm haricinde bazı kanserler, T1D, kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi kronik hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir(60,61). Vitamin D için asıl hedef bağırsaktan Ca emilimini ve osteoklast aktivitesini artırmak olmakla birlikte, makrofajlar, beyin, kolon, prostat, meme ve diğer bazı bölgelerde de işlevleri vardır. Bu bölgelerde yerel olarak 1,25(OH)₂VitD₃ üretilmektedir. D

vitamininin özellikle bu bölgelerde 200 kadar geni (osteokalsin ,osteopontin, kalbindin, 24-hidroksilaz gibi) regüle ederek hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını kontrol ettiği ve bu hücrelerde malign transformasyonu azalttığı düşünülmektedir (62). D vitamini eksikliğinin kemik dışı doku sonuçları arasında dilate kardiyomiyopati, kemik iliği fibrozisi ve pansitopeni veya hipokrom mikrositer anemi sayılabilir (63). D vitamini ve demir eksikliği de birlikte sık görülür (64). D vitamini eksikliği ile birlikte görülebilen diğer durumlar; immün işlevlerde bozukluk, hücresel farklılaşma ve çoğalmada gecikme ile T1D'tir (60,65,66). 1,25(OH)2VitD3 otoimmün ensefalomyelit, multipl skleroz ve T1D'e karşı koruyucudur (66). D vitamini eksikliğinde hipertansiyon, enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar daha sık görülür. Obezite ile birlikteliği sıktır. D vitamininin yağlı dokuda birikerek dolaşımdaki miktarının azaldığı düşünülmektedir (67).

2.6. D Vitamini Desteği

Vitamin D düzeyini yeterli sınırlar içerisinde tutabilmek için Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tüm bebek, çocuk ve adolesanların hayatın ilk birkaç gününde başlamak üzere 400 IU/gün vitamin D almasını önermektedir (6). Ülkemizde uzun yıllardır tüm bebeklere yaşamın ilk yılında 400 IU/gün D vitamini verilmesi rutin bir uygulama olup 2005 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı programı olarak bütün bebeklere günde 400 IU D vitamini (günde 3 damla D vit3 damla) verilmesini öngören ve sağlık ocaklarından ücretsiz D vitamini dağıtılmasına dayanan bir program uygulanmaktadır (68). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 9 Mayıs 2011 tarihinde yayınladığı genelge ile gebelere 12. gestasyon haftasından itibaren 1200 IU/gün vitamin D3 replasmanına başlanmıştır.

Vitamin D eksikliği sadece bebeklik döneminin bir sorunu olmayıp, geç çocukluk ve adolesan gibi hızlı büyüme ve fizyolojik değişikliklerin olduğu dönemlerde de görülebilir. Çocuk ve adolesanların diyet alışkanlıkları değerlendirildiğinde, genel olarak 400 IU/gün vitamin D alımının gerçekleşmediği görülmektedir. Bu nedenle AAP'nin tüm sağlıklı çocuk ve adolesanlara 400 IU/gün vitamin D desteği verilmesi önerisi tüm hekimlerce benimsenmelidir. Sonuç olarak, Sağlıklı bebek, çocuk ve adolesanlarda vitamin D eksikliği ve raşitizmi engellemek için

en az 400 IU/gün vitamin D alımı gerekmektedir. Bu alımı sağlamak için şu önerilerde bulunulabilir(34):

1. Yalnızca anne sütü alan veya kısmen anne sütü ile beslenen tüm bebeklere 400 IU/gün vitamin D hayatın ilk günlerinden başlanarak günlük 1 litre vitamin D ile zenginleştirilmiş mama veya tam süt tüketimi olana kadar devam edilmelidir. Tam sütün tüketimine bebek 1 yaşına gelinceye kadar başlanmamalıdır.
2. Anne sütü ile beslenmeyen ve günlük 1000 ml'den az vitamin D ile zenginleştirilmiş mama veya süt almayan tüm bebeklere 400 IU/gün vitamin D verilmelidir.
3. Vitamin D ile zenginleştirilmiş süt, tahıl veya yumurta gibi ürünler tüketerek günlük 400 IU vitamin D alımı olmayan çocuk ve adölesanlara 400 IU/gün destek verilmelidir.
4. Bebek ve çocuklarda vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde tutulmalıdır.
5. Vitamin D eksikliği açısından risk altında olan kronik malabsorbsiyonu olan, antikonvülsan kullanan v.b. gibi hastalarda vitamin D yeterliliği laboratuvar incelemeleri ile değerlendirilmelidir.
6. Pediatristler, aile hekimleri ve pratisyen hekimler toplumdaki tüm çocukların uygun şekilde vitamin D desteği almaları konusunda daha dikkatli olmalıdır.

2.7. D Vitamini Seviyesi

D vitamininin serum düzeyini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂VitD₃ ve 25(OH)vitD olmak üzere iki ölçüt kullanılmaktadır. Serum 25(OH)VitD'nin yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında iyi bilgi verir (9,69,70). D vitaminin biyolojik olarak en etkin şekli 1,25(OH)₂VitD₃'ün yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂VitD₃ ölçümü D

vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü kısa ve dolaşan kan düzeyi 25(OH)VitD'ye göre 1000 kat daha düşüktür.

Eğer hastada D vitamini eksikliği varsa bağırsaktan Ca emilimi ve buna bağlı olarak iyonize Ca düzeyi azalmakta, PTH sentezi ve salınımı artmaktadır. PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)2VitD3 yapımı artar. Böylece böbrekten Ca geri emilimi ve kemikten Ca mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25(OH)2VitD3 seviyeleri normal ya da artmış olabilir (9,54,69).

D vitamini, PTH ve Ca arasındaki ilişkiler nedeniyle yeterli D vitamini düzeyi, PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25(OH)VitD düzeyidir ki; buna eşik değer denir. PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)VitD konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir (57).

Tablo-III. Vitamin D metabolitlerinin normal plazma değerleri (52).

Metabolit	Plazma Değeri
25(OH)VitD2	4-10 ng/ml
25(OH)VitD3	12-40 ng/ml
Total 25(OH)VitD	15-50 ng/ml
24,25(OH)2VitD3	1-4 ng/ml
1,25(OH)2VitD3	
Süt çocuğu	70-100 pg/ml
Çocukluk	30-50 pg/ml
Ergen	40-80 pg/ml
Yetişkin	20-35 pg/ml

T.C. Sağlık Bakanlığı D vitamini düzeyleri konusunda yayınladığı genelgede 25 ng/ml'nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir. Erişkinlerde ise istenilen düzey 40 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır (70). ABD Hastalıkları Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention CDC) tarafından belirtilen D vitamini düzeyleri ise Tablo-IV'te verilmiştir (32).

Tablo-IV. Serum 25(OH)VitD değerlerinin yorumu (32)

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

(1 ng/ml=2,5 nmol/L)

D vitamini seviyelerinin kategorilere ayrılmasında genel bir görüş birliği henüz bulunmasa da mevcut çalışmalara dayanılarak çocuk ve adolesanlarda vitamin D durumunu tanımlamak için genel olarak şu değerler önerilmiştir (7,8,17,18) ;

Vitamin D yeterliliği: 25(OH)VitD ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/L)

Vitamin D yetersizliği: 25(OH)VitD 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L)

Vitamin D eksikliği: 25(OH) Vit D ≤ 20 ng/ml (≤ 50 nmol/L)

2.8. D Vitamininin Organizmaya Etkileri

2.8.1. İntrauterin Dönemde D Vitamininin Etkileri

Annede bulunan 25(OH)VitD, bebeğe geçebilmektedir. Kord kanı 25(OH)VitD düzeyleri genellikle annedeki düzeylerinden %20 daha düşüktür (71). Aktif D vitamini

olan 1,25(OH)₂VitD₃ ise transplasental olarak fetüse geçmez. Gebelik sırasında gebelik öncesi değerlere göre %150-200 oranında artar (72). Bu artıştan 1- α -hidroksilaz enzim aktivite artışı sorumludur. Annedeki 1,25(OH)₂VitD₃, yerel olarak, gebeliğin devamının sağlanmasında önemli olan implantasyon sonrası immüntoleransta da rol almaktadır (73).

2.8.2. Yenidoğan Döneminde D Vitamininin Etkileri

Annedeki D vitamini eksikliğinin en önemli ve erken bulgusu yenidoğan döneminde görülen hipokalsemidir (72). Annedeki ikincil hiperparatiroidizm bebekte geçici hipoparatiroidiye ve hipokalsemiye neden olabilir (73).

Gebelere D vitamini desteği verilmesi ile yenidoğan hipokalsemi sıklığının azaldığı bilinmektedir (74). Annede D vitamini eksikliği olduğunda, bebeğin D vitamini depoları da yetersiz olacaktır. Anne sütünde D vitamini açısından yetersiz olduğu düşünülürse, sınırda ya da düşük D vitaminine sahip bebeklerde hızla rikets gelişimi kaçınılmaz olacaktır(75).

Bir vaka-kontrol çalışmasında alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakıma yatırılan yenidoğan bebeklerde D vitamini düzeyinin aynı yaş grubunda sağlıklı bebeklere göre anlamlı olarak düşük olduğu, ayrıca annelerinin de D vitamini düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (117).

2.8.3. D Vitamininin Kemik Dokuya Etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan Ca'un sadece %10-15'i, P'un %60'ı emilmektedir. Aktif D vitamininin VDR ile etkileşimi sonucu Ca Emilimi %30-40'a, P Emilimi %80'e çıkmaktadır (9).

Underwood ve DeLuca'nın çalışmasında vitamin D'nin iskelet mineralizasyon sürecinde direkt rol oynamadığı, serum Ca ve P düzeylerini artırarak kemik gelişim ve mineralizasyonunu desteklediği gösterilmiştir (77).

1,25(OH)₂VitD₃ osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını da uyarmaktadır, bu normal kemik döngüsünü devam ettirmek dışında normokalsemiyi sağlayan mekanizmalardan biridir ve özellikle 1,25(OH)₂VitD₃'nin suprafizyolojik düzeyleriyle

ilişkilidir (78,79). Vitamin D eksikliğinde ortaya çıkan kemik bulgularının Ca ve fosfat uygulaması ile büyük oranda düzelmesi, mineralizasyon için vitamin D'nin mutlak gerekmediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, vitamin D kemik hücrelerinin aktivitelerinin düzenlenmesinde direkt rol oynar (80,81).

Vitamin D eksikliğinin iskelet sistemindeki etkileri hayvan gen ablasyon modelleri kullanılarak gösterilmiştir (82). CYP27B1 ve VDR genlerinin global delesyonunun kemik mineralizasyonuna etkilerinin derin olduğu anlaşılmıştır. Adult CYP27B1-null veya VDR null/ CYP27B1 -null farelerde yapılan uzun süreli çalışmalar sonucunda; serum Ca, fosfat ve PTH düzeyleri normal sınırlarda kalmasına rağmen kalıcı kemik volüm eksiklikleri gösterilmiştir (83,84).

Normal osteoblastik aktivite için de osteoblastlarda sağlam bir vitamin D sinyalizasyon sistemi gereklidir. Sonuç olarak, vitamin D'nin endokrin rolüne ilaveten hem kemik yapımı hem de yıkımında düzenleyici ayrı bir otokrin veya parakrin rolünün varlığı söz konusudur (85).

1,25(OH)₂VitD₃'ün osteoblast gen transkripsiyonu, proliferasyonu, farklılaşması ve mineralizasyonu düzenlediği gösterilmiştir (86,87). Büyüme plağı kondrositlerinin 1,25(OH)₂VitD₃ ve 24,25(OH)₂VitD₃'ye direkt fakat kademeli yanıt verdiği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (88,89).

Yaşam boyunca D vitamini, Ca ve P'a ihtiyaç olmasına rağmen, özellikle hızlı büyümenin gözlemlendiği bebeklik ve ergenlik dönemlerinde D vitamini, dolayısıyla Ca ve P eksikliğinin, öncelikle büyüme plağı üzerine zararlı etkisi belirgin olmaktadır. Rikets; büyüme çağındaki bir çocukta epifizyel füzyon gerçekleşmeden önce D vitamini, Ca ve/veya P eksikliğine bağlı olarak epifizyal plağın bozuk mineralizasyonu ve deformasyonu ile kendini gösteren, birlikte kemik dokunun genel olarak mineral içeriğinin azaldığı bir metabolik kemik hastalığıdır (88). Bugün için ülkemizde riketse yol açan en önemli neden D vitamini eksikliğidir. Rikets olgularında saptanan fizik muayene bulguları Tablo-V'te özetlenmiştir. Riketse ait biyokimyasal bulgular riketsin dönemlerine göre değişmektedir (Tablo-VI).

Tablo-V. Rikets bulguları

Kas	Hipotoni, lumbal lordoz, proksimal myopati, ördek yürüyüşü.
Dişler	Çürük, enamel defekt, erüpsiyon gecikmesi
İskelet	Kemiklerde hassasiyet, kraniotabes, el bileği ve dizlerde genişleme, kırık, frontal belirginleşme, harrison oluğu, kifoz, kalça deformitesi, boy kısalığı, büyüme geriliği.
Sinir Sistemi	Huzursuzluk tetani, nöbet, mental değişiklikler, bazal ganglia kalsifikasyonu.
Dolaşım	Uzamış QT, aritmi, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, hipotansiyon.
Diğer	Papil ödemi, lentiküler katarakt, intestinal emilim bozukluğu, deri değişiklikleri, eklem kontraktürleri, vertebral ligament kalsifikasyonu.

Tablo-VI. Rikets evresine göre biyokimyasal bulgular

Evre	Ca	P	ALP	PTH	25(OH)VitD	1,25(OH)2VitD3
I	D	N,D	Y	Y	D	D,N,Y
II	N	D	Y	Y	D	N,Y
III	D	D	Y	Y	D	N,Y

(D:düşük , N:normal , Y:yüksek)

2.8.4. D Vitamininin Başısklık Sistemi Üzerine Etkileri

İmmün sistem içinde çeşitli hücreler VDR taşımaktadır. Bunlar aktive CD4+ ve CD8+ T lenfositler, B lenfositler, nötrofiller, antijen sunan diğer hücrelerdir.

D vitamininin makrofaj aktivasyonunda önemli rol oynayan bir aracı olduğu bilinmektedir (90,91). Makrofajlar IFN- γ (interferon-gama) ile aktive olmalarını takiben, 1- α hidroksilaz enzimi, dolaşımdaki 25(OH)VitD3'ü aktif metabolit olan 1,25(OH)2VitD3'e çevirir ve bu madde Ca metabolizmasının yanısıra önemli bir immünmodülatör olarak fonksiyon görmektedir.

1,25(OH)2VitD3 hem monosit hem de makrofajları aktive ederek hem tüberküloz etkeni olan *Mycobacterium Tuberculosis*'in çoğalmasını inhibe etmekte hem de immün yanıtın yardımcı T hücre tip 1 (Th1)'den yardımcı T hücre tip 2 (Th2)'ye kaymasını sağlamaktadır (90). Yapılan in-vitro çalışmalar, D vitamini ve metabolitlerinin granülomatöz reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü olabileceğini ve alveoler makrofajların aktivasyonu ile mikobakteri çoğalmasını engelleme yeteneğini arttırdığını göstermiştir (92,93).

Adaptif immüniteyle ilişkisi araştırıldığında, D vitamininin özellikle dendritik hücreler (DC)'in diferansiasyonunu ve olgunlaşmasını inhibe ettiği gözlenmektedir. MHC sınıf II ve kostimülatör moleküllerin (CD40, CD 80, CD86) ekspresyonunu azaltmaktadır. İnterlökin-12 (IL-12) ve interlökin-23 (IL-23) sekresyonunu azaltmakta ve interlökin-10 (IL-10) salınımını artırmaktadır. Ayrıca antijen sunan hücrelerin antijen sunumu özelliğini ve T lenfosit uyarı kapasitesini düşürmektedir. 1,25(OH)2VitD3 monositlerde proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bunlar IL-1, IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), IL-8 ve IL-12'dir. DC'de oluşan bu sitokin paterni Th2 yönünde bir oluşumu ortaya çıkarmaktadır. İn-vitro çalışmalar VDR uyarıcılarının regülatör T lenfosit gelişimini artırdığını göstermektedir. Bu durum 1,25 (OH)VitD3'ün tolerojenik yönde aktiviteye neden olduğunu desteklemektedir (9).

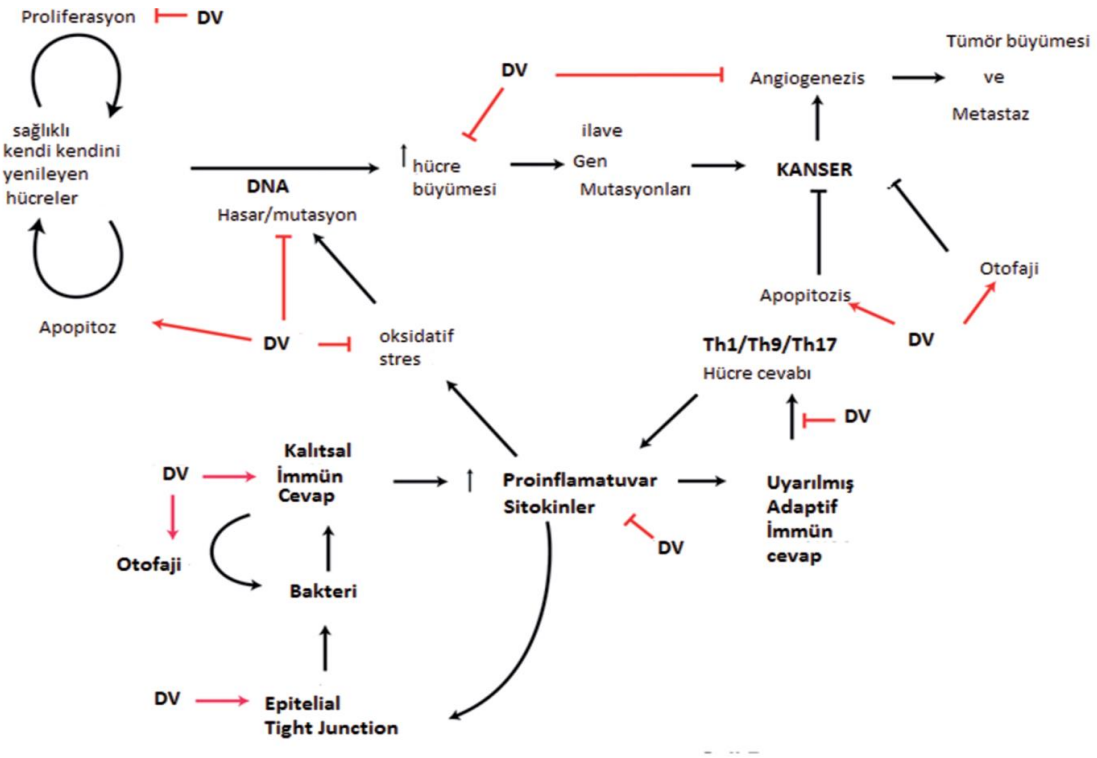
2.8.5. D Vitamininin Antineoplastik Etkileri

D vitamini ile kanser ilişkisini 1941'de Kuzey Amerika'da güneşe maruz kalma ile kansere bağlı ölümler arasındaki ters ilişki olduğunu söyleyerek ilk defa Apperly gündeme getirmiş; Kuzey Amerika'da kansere bağlı ölümlerin, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin güney ve batı bölgelerine göre iki kat daha fazla

olduğunu açıklamış ve cildin uzun süre güneşe maruz kalması ile kansere bağlı ölümlerin azalabileceğini ileri sürmüştür (94).

Epidemiyolojik çalışmalara ek olarak prelinik in-vitro çalışmalar ve deney hayvanlarındaki çalışmalar D vitaminin biyolojik aktif formu olan kalsitriolün hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda düzenleyici (tümör hücrelerinde büyümeyi durdurma ve diferansiasyona yönlendirme şeklinde) etkileri yanında apoptozu uyarıcı olduğunda göstermiştir (95). D vitaminin antiinflamatuvar ve antiangiogenik etkilerinin de tümör anjiyogenezini inhibe ederek invazyon ve metastazı engellediğini düşündürmektedir (96).

Aktif D vitamininin anti-neoplastik etkisi lösemi, kolon, meme, prostat gibi dokuları içeren birçok malignitede kanıtlanmıştır (31, 97, 98). Kanser mortalitesinin ekvatorlardan uzaklaştıkça arttığı geçen yüzyılın başlarında rapor edilmiştir (31).



Şekil-4: Kanserde vitamin D'nin rol aldığı moleküler mekanizmalar.(DV: D vitamini)

2.8.6. D Vitamininin Obeziteyle İlişkisi

Yağ hücreleri VDR bulundurulur. Araştırmalarda D vitamini düzeyi düşük olanlarda vücut kitle indeksi (VKİ), D vitamini eksikliği olmayanlara göre yüksek bulunmuştur (99). D vitamini eksikliği, obez çocuk ve adolesanların vücut yağ dokusundan bağımsız olarak, glukoz metabolizmasındaki bozukluk için de bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (100).

2.8.7. D Vitamininin Diyabetle İlişkisi

Vitamin D seviyeleri ve diyabet arasındaki ilişki araştırılmış ve bazı bağlantılar ortaya çıkarılmıştır. 1980'lerde kemirgenler ve tavşanlarda Vitamin D eksikliğinin pankreastan insülin salgılanmasını inhibe ettiği gösterilerek vitamin D'nin endokrin pankreas fonksiyonu için önemli olduğu ortaya çıkarılmıştır (101). Daha sonra pankreas dokularında, özellikle insülin sentezleyen beta hücrelerinde ve immün sistemin çeşitli hücre tiplerinde VDR ve DBP bulunduğunun gösterilmesiyle vitamin D ve diyabet arasındaki bağlantı güçlenmiştir (102).

T1D insidansı kuzey enlemlerdeki ülkelerde daha fazladır (48). Kuzeyden güneye bir değişim gösteren UV B ışınlarının ciltte provitamin D3, D vitaminine dönüştürme etkisi bilinmekte olup otoimmüniteden koruyucu etkileri de vardır (103).

1,25(OH)₂VitD3 beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, hedef hücrelerde (karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku) insülin duyarlılığını artırdığı, beta hücrelerini zararlı immün hasarlardan koruduğu konusunda çeşitli gözlemler mevcuttur (103).

Hyponen ve arkadaşları(104), günlük 2000 IU kadar D vitamini desteği verilen süt çocuklarında T1D gelişme riskinde önemli azalma göstermiştir. Stene ve arkadaşları tarafından yapılan iki çalışma yaşamın ilk yılında D vitamininden zengin balık yağı desteğinin ileriki yıllarda T1D gelişme riskinde azalma ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (105,106). Ayrıca, Avrupa Birliği tarafından sponsor edilen “Diyabet Epidemiyolojisi ve preventasyon için organize çalışma (Concernedaction on the Epidemiology and Prevention of Diabetes)” yaşamın erken döneminde D vitamini desteği verilen çocuklarda T1D gelişme riskinde %33 azalma göstermiştir (107).

Dört ayrı vaka-kontrol ve bir kesit çalışmasının meta-analizini yapan bir rapor, süt çocukluğu döneminde vitamin D desteği verilen çocuklarda T1D gelişme riskinin %29 oranında azaldığı gösterilmiştir (108). Bu çalışma, ayrıca bir doz-cevap etkisi de

göstermiş olup daha yüksek doz D vitamini desteğinin daha düşük T1D riski ile bağlantılı olduğuna işaret etmiştir.

Beta hücre hasarı başladıktan sonra aktif vitamin D ile destek verilmesi sonucunda elde edilen veriler hayal kırıklığına yol açmıştır (103).

T2D için en önemli risk faktörü obezitedir. Ancak gerek kilo vermek, gerekse idamesi güçtür. Bu nedenle T2D'ten primer korunma için modifiye edilmesi kolay olan risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasına ihtiyaç vardır. Obezite sıklıkla D vitamini eksikliği ile bir arada görülür (109,110).

Gelecekteki çalışmaların sonuçları beklenirken, genel koruyucu hekimlik kapsamında diyabet hastalarının vitamin D seviyelerinin optimal düzeye getirilmesi olumlu sonuç verebilir.

2.8.8. D Vitamininin Beyin Üzerine Etkileri

D vitamininin ana metabolitleri olan 25(OH)VitD, 1,25(OH)2VitD3 ve 24,25(OH)2VitD'nin insan beyin omurilik sıvısında bulunduğu gösterilmiştir (111).

Santral sinir sisteminde (SSS) D vitamini metabolitlerinin kaynağına yönelik olarak yapılan çalışmalarda iki farklı yol tespit edilmiştir. D vitamini metabolitleri kan-beyin bariyerini geçer ve bu ekzojen yol SSS'de D vitamini metabolitlerinin ana kaynağını oluşturur (112). Buna ek olarak, D vitamini metabolitlerinin endojen yolla bizzat beyin dokusu tarafından da sentezlendiği saptanmıştır. Beyin dokusunda sırasıyla CYPB1 ve CYP24A1 genlerinin ürünü olan 1- α -hidroksilaz ve 24- α -hidroksilaz adlı enzimler sayesinde 1,25(OH)2VitD3 ve 24,25(OH)2VitD sentezinin lokal olarak gerçekleştiği bulunmuştur (113-115). Erişkin insan beyin dokusunda CYP27B1 gen ekspresyonunun hem nöronlarda hem de glia hücrelerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu genin ekspresyonu substansiya nigra ve hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde en yoğun düzeydedir(115).

Deneyssel bir çalışmada rat glia hücrelerinden oluşan kültür ortamına 1,25(OH)2VitD3 eklenmesinin doza bağımlı bir tarzda CYP24A1 mRNA ekspresyonunda ve bunun beklenen sonucu olarak inaktif 24,25(OH)2VitD düzeyinde artışa yol açtığı bulunmuştur (116). Bu bulgu beyin dokusunda 1,25(OH)2VitD3 düzeyinin lokal olarak kontrol edilebildiğini düşündürmektedir. İnsan ve rat beyin dokusunda VDR'nin varlığı gösterilmiştir (115,117).

Söz konusu bulgular beyin dokusu gelişiminde D vitamininin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

2.9. D Vitamini Profilaksisi, Rikets Tedavisi ve Stoss Terapi

Anne ve bebeklerin yeterli güneş görmesinin sağlanması D vitamini eksikliğini önlemenin en fizyolojik yoludur. Genel olarak bebeklerin üzerlerinde yalnızca bez varken haftada 30 dakika, giyinik iken haftada iki saat; gebe kadınların ise ellerinin ve yüzünün haftada üç kez günde 20 dakika güneş görmesi önerilmektedir (35). Günlük düşük doz D vitamini kullanılması günümüzde en çok başvurulan yöntemdir. Ancak verilmesi gereken doz halen tartışmalıdır. Geniş çaplı araştırmalar bulunmadığından, uygulamada kullanılan D vitamini dozları 200-800 IU arasında değişmektedir. Tarihsel olarak bu miktarın bir tatlı kaşığı balık yağı içindeki kadar yani 400 IU olduğu kabul edilmiştir.

AAP tarafından en son tavsiye edilen günlük D vitamini miktarı 200 IU' dir (118). Kanada Pediatri Akademisi, anne sütü alan bütün bebeklere yazın 400 IU, kışın 800 IU D vitamini önermektedir (119). Birleşik Krallık'ta tüm çocuklar için üç yıl, riskli gruplar (Asya kökenliler) için beş yıl D vitamini desteği önerilmektedir (120). Romanya'da 400 IU, Bulgaristan'da 800 IU D vitamini desteği programı yürütülmektedir. Ülkemizde de bütün yenidoğan bebeklere ilk ay içinde günlük 400 IU D vitamini başlanması konusunda fikir birliği bulunmaktadır.

D vitamininin günlük olarak verilmesi, pratikte uygulama güçlüğü yarattığından özellikle Orta Avrupa Ülkeleri'nde yüksek doz D vitamininin aralıklı uygulaması denenmiştir. Başta Doğu Almanya olmak üzere bu ülkelerde yaşamın ilk yılı içinde 100-300 bin IU D vitamini altı hafta ile üç aylık aralarla uygulanmıştır. Sağlık personeli gözetiminde yapılan bu uygulamanın etkinliği ve güvenirliliği sınırlıdır. Markestad ve arkadaşları (121) 1987'de üç ayda bir tekrarlanan 600 000 IU'lık dozların etkin olmasına karşın toksisite riskinin yüksek olduğunu gösterdiler. Özellikle serum 25(OH)VitD3 düzeylerinin uygulamayı izleyen iki hafta içinde toksisite sınırı kabul edilen 120 nmol/L'nin üzerine çıktığı ve sonuçta hiperkalsemi görüldüğü bildirildi. 2000'de yapılan çalışmalarda 100-200 bin IU gibi dozlar kullanıldığında D

vitamini düzeylerinin normal sınırlarda olduğu fakat azalmakla birlikte hiperkalsemi riskinin devam ettiği gösterildi (122).

Rikets tanısı alan hastalara yüksek doz D vitamini verilmesi ‘stosstherapy’ olarak isimlendirilmektedir ve bu yöntemin önerildiği çalışma Laurence Finberg tarafından 1994 ‘de yayımlanmıştır. Finberg ‘stosstherapy’nin Avrupa ‘da hem rikets tedavisinde hem de önlenmesinde uzun süredir kullanılan bir yöntem olmasından yola çıkarak 5-19 ay arasındaki (üç hasta altı aydan küçüktür) 42 hastaya 600000 IU vitamin D2’yi iki saat arayla altı dozda oral vermiş ve daha sonra hastaları izlemiştir. Hipokalsemisi olan hastalara ayrıca günde 1000 mg olacak şekilde Ca verilmiştir. Finberg’in verilerine göre hastaların hiçbirinde hipokalsemi ve hiperkalsemi meydana gelmemiş; 4-7 gün sonra biyokimyasal 10-14 gün sonra radyolojik iyileşme izlenmiştir(30).

Günümüzde D vitamini eksikliğine bağlı rikets tedavisinde;1-2 hafta süreyle 50-100 mg/kg/gün elementer Ca sağlayabilecek eş zamanlı Ca tedavisi ile birlikte, 300000 IU ‘stosstherapy’ peroral D vitamini tedavisi en uygun tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı rikets tedavisinde başta 300000 IU ‘stosstherapy’ olmak üzere çeşitli seçeneklerin hepsi uygundur. Dikkat edilmesi gereken nokta tedavi verilecek hastaların rikets tanısından emin olunması ve hastaların biyokimyasal bulgularının izlenmesidir (30).

Prematüre bebekler normal serum vitamin D3 düzeyleri ile doğsa bile yağ dokusunun azlığı nedeniyle D vitamini depoları yetersizdir ve D vitamini desteği daha çok önem kazanır.

D vitamini metabolizmasına katılan deri, bağırsak, böbrek, karaciğer, yağ ve kemik gibi doku ve organların kronik hastalıklarında D vitamini eksikliği görülebilir. Kullanılan çeşitli ilaçlar D vitamini eksikliğine yol açabilir. En güzel örnek antiepileptikler olup özellikle de difenilhidantoindir. Uzun süre ile bu ilaçları kullanacak çocuklara D vitamini desteğinin başlanması önerilir. Bunun yanı sıra D vitamini desteği steroidler ve kemoterapötik ilaçların kemik gelişim ve oluşumu üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için de verilmelidir (123).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇYBÜ'ne 1 Haziran 2014 ile 30 Eylül 2015 tarihleri arasında yatırılan tüm hastalar geriye dönük olarak taranarak, yatışının ilk 24 saatinde kan D vitamini düzeyi bakılan 205 hasta dahil edildi. Çalışma süresi içinde birden fazla yatışı olan hastalar sadece ilk yatışlarında çalışmaya alındı. Belirtilen tarihler arasında yatan tüm ÇYBÜ hastaları tarandı ve yatışının ilk 24 saatinde kan D vitamini düzeyi bakılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma verileri hastaların dosya arşiv kayıtları ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Hastaların D vitamini kullanımı ve beslenme öyküsü ile ilgili eksik veriler hasta yakınına telefonla ulaşılarak tamamlandı.

Hastaların demografik verileri, D vitamini kullanma ve beslenme öyküleri, yatış tanısı ve altta yatan hastalık varlığı, ÇYBÜ ve hastane de kalış süresi, mekanik ventilasyon (MV) ve vazopressör ihtiyacı, PRISM-III skorları 25(OH)VitD3, PTH, Ca, P, ALP, magnezyum (Mg) ve iyonize Ca değerleri kaydedildi.

25(OH)VitD3 düzeyi Tandem Gold cihazı ile (Zivak firması) liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) yöntemi ile ölçüldü. PTH ise Roche firmasının sağlanan Modüler Analitik E-170 cihazı ile electrochemiluminescence (ECLIA) yöntemi ile ölçüldü.

Kan 25(OH)VitD3 düzeyi ≤ 20 ng/mL olanlar D vitamini eksikliği olarak tanımlandı (7,8,17,18,). Hastalar kan 25(OH)VitD3 düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. 25(OH)VitD3 seviyesi düşük olan (≤ 20 ng/mL) 120 hasta 'Grup-1', düşük olmayan (> 20 ng/mL) 85 hasta 'Grup-2' olarak adlandırıldı.

Sepsis tanısı klinik ve laboratuvar tetkikleri ile konuldu. Sepsis, kan veya BOS'ta şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığında gelişen bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur (SIRS) , SIRS aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı ile tanımlandı:

- Vücut ısı $> 38^{\circ}\text{C}$ ya da $< 36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı > 90 vuru/dakika
- Solunum hızı > 20 /dakika ya da $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- Lökosit sayısı $> 12.000/\text{mm}^3$ ya da $< 4000/\text{mm}^3$ ya da $> \%10$ genç nötrofillerin saptanması

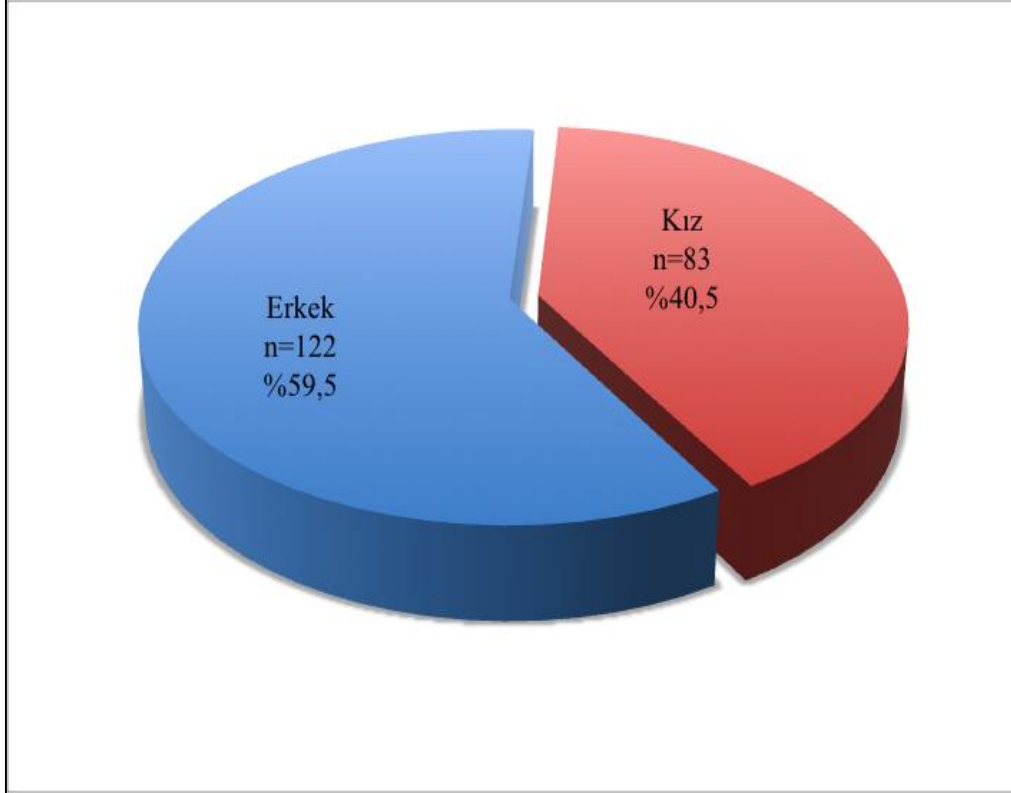
Sepsis tanısı, SIRS ile birlikte klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümanente enfeksiyonun varlığında kondu.

Çalışmanın istatistiksel analizleri tanımlayıcı, tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yöntemleri olarak üç alt başlık altında değerlendirildi. Bu alt bölümlerde sayısal verilerin gösterimi için ortalama ve standart sapma, kategorik verilerin sunumu için ise frekans ve yüzde değerlerden faydalanıldı. Sayısal veriler için normal dağılım kriterleri değerlendirildi. Çalışmanın bağımsız grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U, ikiden fazla grup varlığında Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi uygulandı. Bağımsız gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare istatistiğinden faydalanıldı. Çok değişkenli analizlerde ise sansürlü time-to-event verileri için Cox regresyon modeli, mortalitenin incelendiği dikotomize veri yapıları için lojistik regresyon modeli, kantitatif vitamin D seviyesinin değerlendirilmesinde çok değişkenli doğrusal regresyon modelinden faydalanıldı. Çalışmanın tüm istatistiksel değerlendirmelerinde çift yönlü hipotez yapısı ve %5 Tip-1 hata seviyesi kullanıldı. Analizler SPSS 21 (IBM Corp. in Armonk, NY, USA) yazılımında gerçekleştirildi.

Çalışma protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurulu'na sunuldu ve onay alındı.

4.BULGULAR

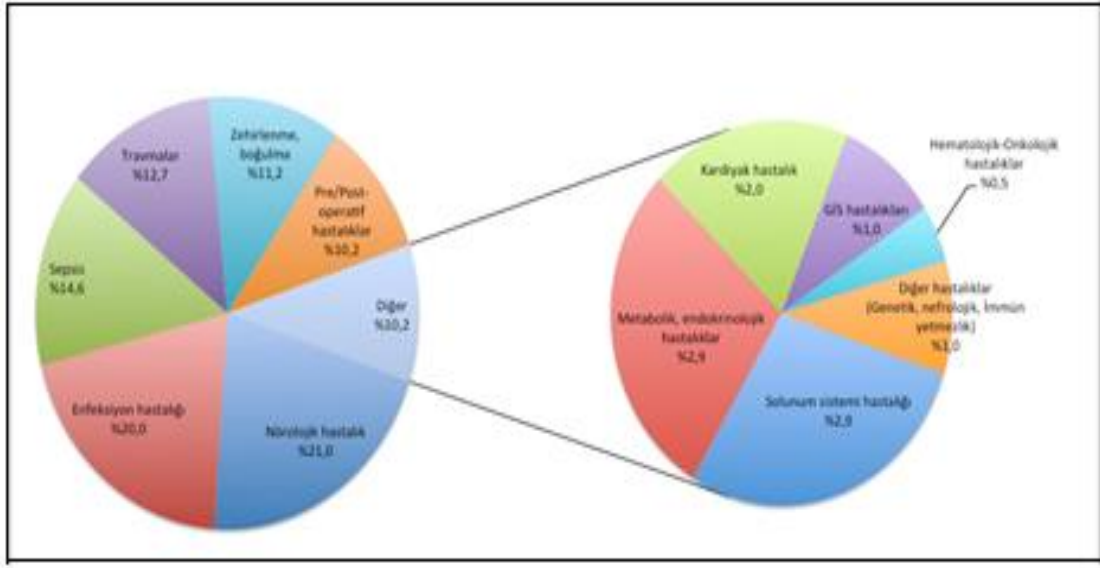
1 Haziran 2014 ile 30 Eylül 2015 tarihleri arasında kritik hastalığı nedeniyle ÇYBÜ'ne yatan ve ilk 24 saatte kan 25(OH)VitD3 düzeyi bakılan 1 ay 18 yaş arası 205 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen 205 hastanın %59,5'i erkek ve %40,5'i kızdı (Şekil-5).



Şekil-5. Hastalarının cinsiyet dağılımı

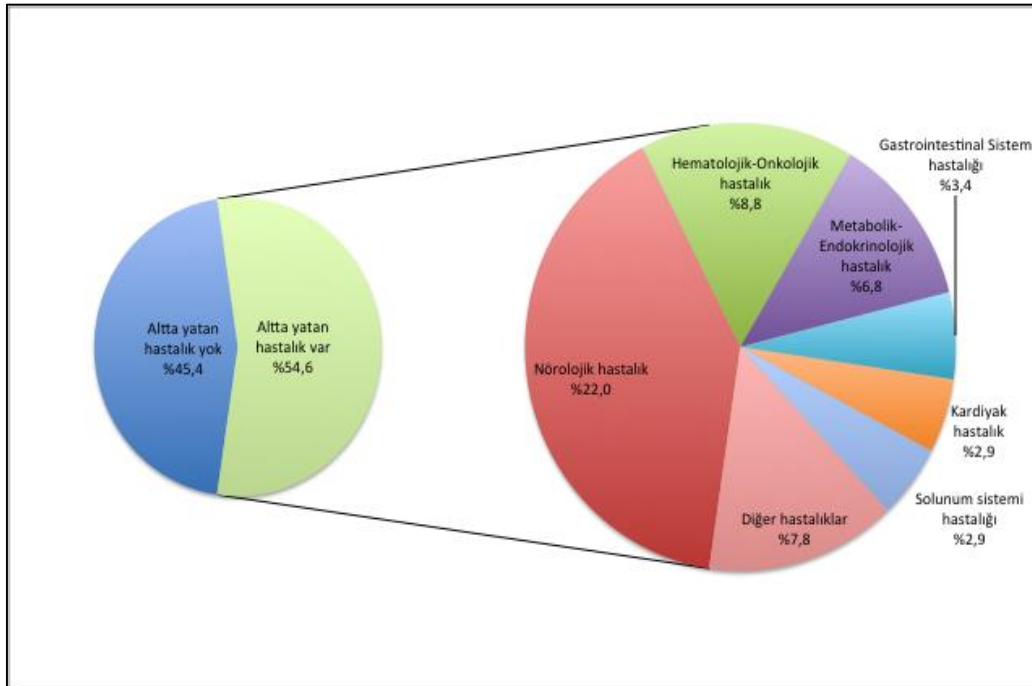
Hastaların ortalama yaşları 47 ay, ortalama vücut ağırlıkları 15 kg, ortalama boyları 100 cm ve ortalama VKİ değeri 16,6 kg/m² idi.

Hastaların yatış tanıları incelendiğinde en sık yatış tanısı nörolojik hastalıklardı (%21), diğer yatış tanıları sıklık sırasına göre enfeksiyon hastalıkları (%20), sepsis (%14,6), zehirlenme ve boğulmalardı (%11,2) hastaların yatış tanılarının dağılımı Şekil-6'da görülmektedir.



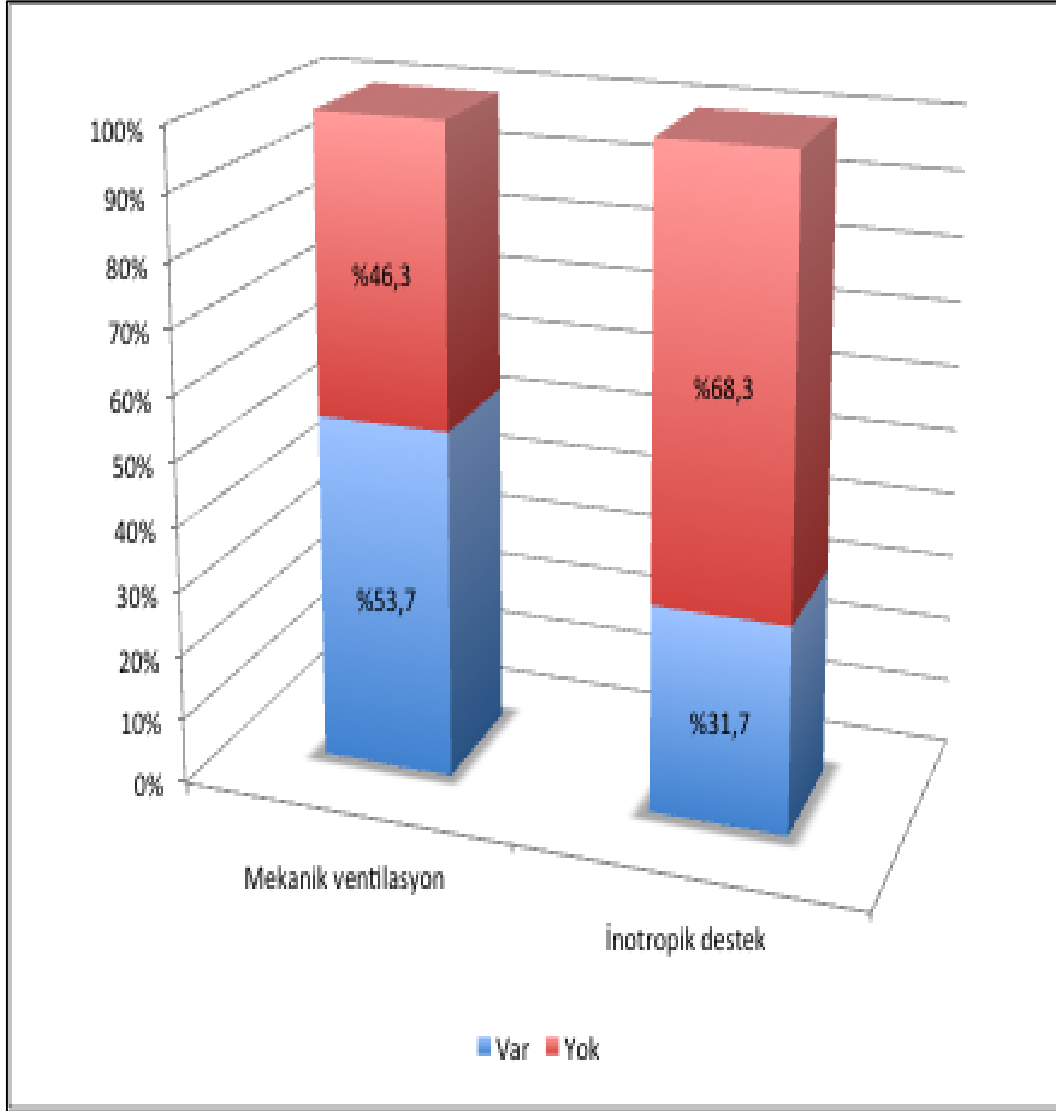
Şekil-6. Hasta yatış tanıların dağılımı

Hastaların % 55,6'sında altta yatan bir hastalık mevcuttu. En sık altta yatan hastalık nörolojik hastalıklardı (%22), ikinci sıklıkta hematolojik-onkolojik hastalıklar (%8,8) yer alıyordu. Hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı Şekil-7'de görülmektedir.



Şekil-7. Altta yatan hastalık varlığı

Hastaların %53,7'sine MV uygulanmıştı ve %31,7'sine inotropik/vazopressör tedavisi verilmişti (Şekil-8).



Şekil-8. Mekanik ventilasyon ve inotrop/vazopressör tedavisi sıklığı

Hastaların yatış esnasında ortalama PRISM-III skorları 5 idi. Hastaların ortalama ÇYBÜ yatış süreleri 108 saattir. Çalışma süresi boyunca tüm yatan hastaların 84'ü kaybedilirken, çalışmaya dahil edilen hastaların ise 25'i kaybedildi ve çalışmanın mortalite oranı %12,1'dir. Hastaların demografik özellikleri Tablo-VII'de özetlendi.

Tablo-VII. Hastaların demografik özellikleri

	Çalışma Grubu (N=205)
Erkek cinsiyet, n (%)	122 (59,5)
Kız cinsiyet, n (%)	83 (40,5)
Yaş (Ay), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	73,6±69,6; 47 [1-215]
Ağırlık (Kg), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	22,2±19,1; 15 [2,9-90]
Boy (cm), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	104,2±37,1; 100 [45-182]
VKİ* (kg/m2), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	16,9±4,6; 16,6 [5-37,8]
Yatış mevsimi	
İlkbahar, n (%)	46 (22,4)
Yaz, n (%)	92 (44,9)
Sonbahar, n (%)	28 (13,7)
Kış, n (%)	39 (19)
Tanı	
Nörolojik hastalık, n (%)	43 (21)
Enfeksiyon hastalığı, n (%)	41 (20)
Sepsis, n (%)	30 (14,6)
Travmalar, n (%)	26 (12,7)
Zehirlenme, boğulma, n (%)	23 (11,2)
Pre/Post-operatif hastalıklar, n (%)	21 (10,2)
Solunum sistemi hastalığı, n (%)	6 (2,9)
Metabolik, endokrinolojik hastalıklar, n (%)	6 (2,9)
Kardiyak hastalık, n (%)	4 (2)
GİS hastalıkları, n (%)	2 (1)
Hematolojik-Onkolojik hastalıklar, n (%)	1 (0,5)
Diğer hastalıklar**, n (%)	2 (1)
Altta Yatan Ana Hastalık Varlığı	
Hastalık Yok, n (%)	93 (45,4)
Nörolojik hastalık, n (%)	45 (22)
Hematolojik-Onkolojik hastalık, n (%)	18 (8,8)
Metabolik-Endokrinolojik hastalık, n (%)	14 (6,8)
Gastrointestinal Sistem hastalığı, n (%)	7 (3,4)
Kardiyak hastalık, n (%)	6 (2,9)
Solunum sistemi hastalığı, n (%)	6 (2,9)
Diğer hastalıklar, n (%)	16 (7,8)
Mekanik ventilasyon, n (%)	110 (53,7)
İnotropik/vazopressör desteği, n (%)	65 (31,7)
PRISM-III Skoru, Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	6±6; 5 [0-29]
Yatış süresi (saat), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	249,2±397,5; 108 [4-2760]
Mortalite, n (%)	25 (%12,1)

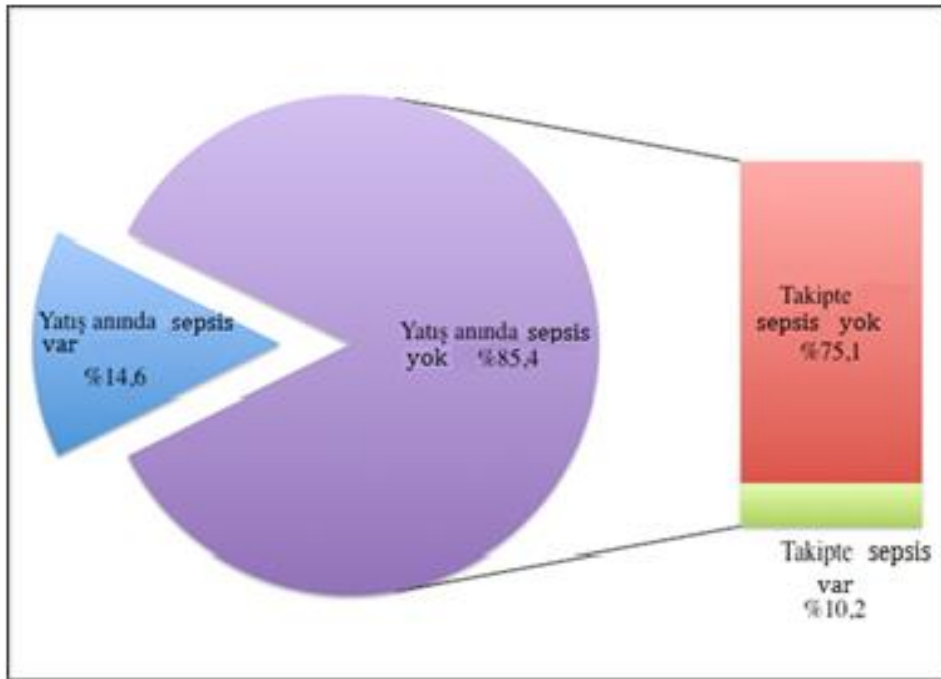
*VKİ: Vücut kitle indeksi **Diğer hastalıklar: Genetik hastalıklar, Nefrolojik Hastalık, İmmün yetmezlik

Hastaların ortalama 25(OH)VitD3 değeri 19,9±11,8 ng/ml idi. Hastaların ortalama Ca, P ve ALP değerleri sırasıyla, 9,2±1 mg/dl, 4,2±1,8 ng/ml ve 152,6±76,8 U/L idi. Ortalama Mg, PTH ve iyonize Ca değerleri sırasıyla 0,9±0,2 mmol/L, 52,6±69,9 pg/ml ve 3,3±0,8 mg/dL idi (Tablo-VIII).

Tablo-VIII. Hastaların biyokimyasal değerleri

	Biyokimyasal Değerler
	Ortalama±SS; [Min-Maks]
25(OH)VitD3 (ng/mL)	19,9±11,8; [1-61,1]
Ca (mg/dL)	9,2±1; [5,8-12,7]
P (mg/dL)	4,2±1,8; [0,6-19,3]
ALP (U/L)	152,6±76,8; [34-529]
Mg (mmol/L)	0,9±0,2; [0,3-1,7]
PTH (pg/ml)	52,6±69,9; [0-463,2]
İyonize Ca (mg/dL)	3,3±0,8; [0,7-5,5]

Hastaların yatış esnasında %14,6'sında sepsis vardı ve bu hastaların ortalama 25(OH)VitD3 düzeyi 16,7±11,1 ng/ml'di, yatışı esnasında sepsis olmayan hastaların ortalama 25(OH)VitD3 düzeyi 20,5±11,9 ng/ml olup daha yüksekti ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,08). Hastaların %10,2'si yatış anında sepsis olmayıp izlemi esnasında sepsis geçirdi ve bu hastaların ortalama 25(OH)VitD3 düzeyi 19,5±9,9'du. Yatış esnasında veya izlemi esnasında sepsis geçirmeyen hastaların ortalama 25(OH)VitD3 düzeyi 20,6±12,2 olup daha yüksekti ancak aralarında istatistik olarak anlamlı fark yoktu (p=0,852)(Şekil-9) (Tablo-IX).



Şekil-9. Yatış anında ve takiplerde sepsis gelişen hastaların dağılımı

Tablo-IX. Yatış anında ve takiplerde sepsis varlığına göre D vitamini düzeyleri

Sepsis	25 (OH)VitD3 (ng/mL)	p
Yatışta sepsis var (n=30)	16,7±11,1; [3,8-46,6]	0,080
Yatışta sepsis yok (n=175)	20,5±11,9; [1-61,1]	
Yatışta veya izleminde sepsis yok (n=154)	20,6±12,2; [1-61,1]	0,852
Yatışta sepsis yok izleminde sepsis var (n=21)	19,5±9,9; [5,1-38]	

Hastaların % 38,0'i 2 yaş altı hastalardı. Bu hastaların beslenme durumları değerlendirildiğinde %21'inin mama, %8,8'inin anne sütü ve %8,3'ünün de hem anne sütü hem mama ile beslendikleri saptandı.

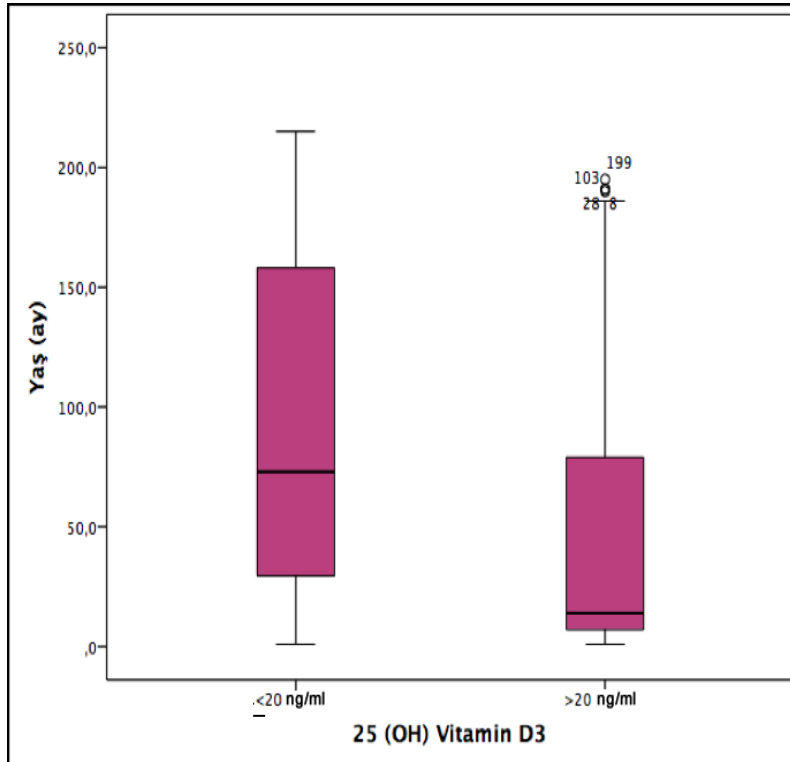
Elli beş (%26,8) hasta yatış esnasında D vitamini kullanıyordu. D vitamini kullanan hastaların %78,2'si (n=43) 2 yaşın altında iken, %21,8'i (n=12) 2 yaşından büyüktü. D vitamini kullanmayanların ortalama 25(OH)VitD3 değeri 16,5±9,2 ng/mL, D vitamini kullanan hastaların ortalama 25(OH)VitD3 değeri 29,5±13,1 ng/mL olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Yapılan karşılaştırmalarda ortalama Ca (p<0,001), P (p=0,002), ALP (p<0,001) ve Mg (p=0,009) seviyelerinin D vitamini kullanım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi. Analizlerde 25(OH)VitD3, Ca, P, ALP ve Mg değerlerinin D vitamini alan hastalarda daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo-X).

Tablo-X. D vitamini kullanımına göre bazal biyokimyasal değerlendirmeleri

	D Vit Almıyor	D Vit Alıyor	p
	Ort±SS;[Min-Maks]	Ort±SS;[Min-Maks]	
25(OH) Vit D3 (ng/ml)	16,5±9,2; [1-46,6]	29,5±13,1; [5,5-61,1]	<0,001
Ca (mg/dL)	9±0,9; [5,8-10,6]	9,6±1; [7,4-12,7]	<0,001
P (mg/dL)	4±1,9; [0,6-19,3]	4,6±1,5; [1,4-7,2]	0,002
ALP (U/L)	140±67,3; [34-361]	187,1±90,2; [51-529]	<0,001
Mg (mmol/L)	0,8±0,1; [0,3-1,7]	0,9±0,2; [0,5-1,4]	0,009
PTH (pg/ml)	51±74,8; [0-463,2]	56,8±56; [14,4-273,4]	0,146
İyonize Ca (mg/dL)	3,3±0,8; [0,7-5,3]	3,4±0,9; [1,4-5,5]	0,700

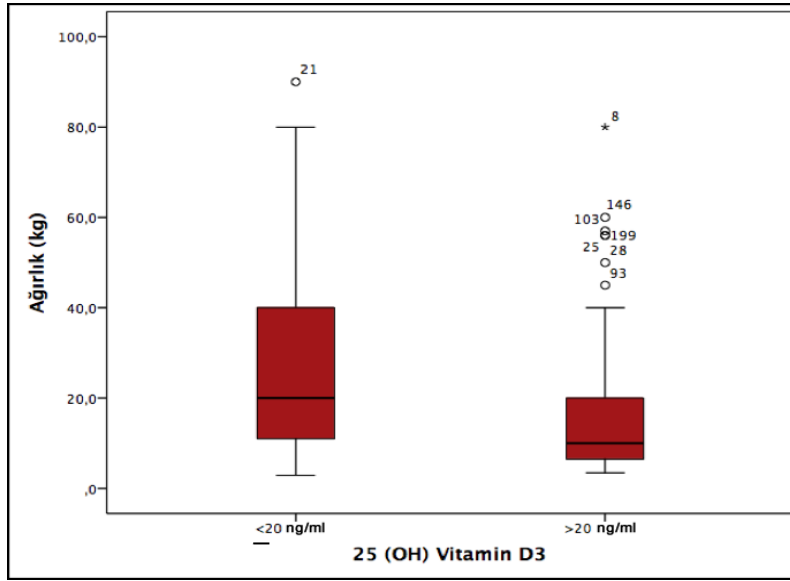
Hastaların %58,5 inde (n=120) D vitamini eksikliği (25(OH)VitD3 $\leq$ 20 ng/ml) tespit edildi. D vitamini eksikliği 2 yaş altındaki çocuklarda %23,3 oranında (n=28) iken 2 yaş üstündeki çocuklarda %76,7 oranında (n=92) idi. Hastalar kan 25(OH) vitamin D3 düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. D vitamini düzeyi eksik olan 120i hasta ‘Grup-1’, yeterli olan (25(OH)VitD3>20 ng/mL) 85 hasta ‘Grup-2’ olarak adlandırıldı.

Grup-1’deki hastaların %58,3’ü erkek, Grup-2’deki hastaların %61,2’si erkekti ve gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktu (p=0,683). Grup-1 deki hastaların ortalama yaşı 73 ay, Grup-2’deki hastaların ortalama yaşı 14 aydı. D vitamini eksik olan Grup-1’deki hastaların ortalama yaşı, D vitamini normal olan Grup-2’deki hastaların ortalama yaşından daha yüksekti ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Şekil-10) (Tablo-XI). D vitamini düzeyinin yaşa göre değişiminin değerlendirildiği doğrusal regresyon analizinin sonucuna göre yaştaki her 1 aylık artışın D vitamini seviyelerinde 0,353 ng/mL azalmaya neden olduğu tespit edildi (%95 GA: -0,082 - -0,038).

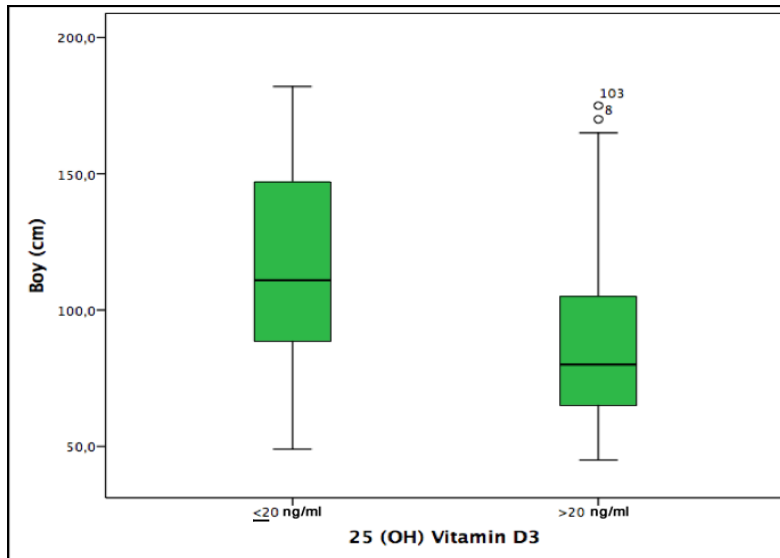


Şekil-10. 25(OH)VitD3 seviyelerine göre yaş değerleri

Grup-1'deki hastaların ortalama ağırlığı 20 kg, ortalama boyu 111 cm'di. Grup-2'deki hastaların ortalama ağırlığı 10 kg, ortalama boyu 80 cm'di. Grup-1'deki hastaların ağırlık ve boy ortancaları, Grup-2'deki hastaların ağırlık ve boy ortancalarına göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($<0,001, <0,001$) (Şekil-11 ve 12) (Tablo-XI).

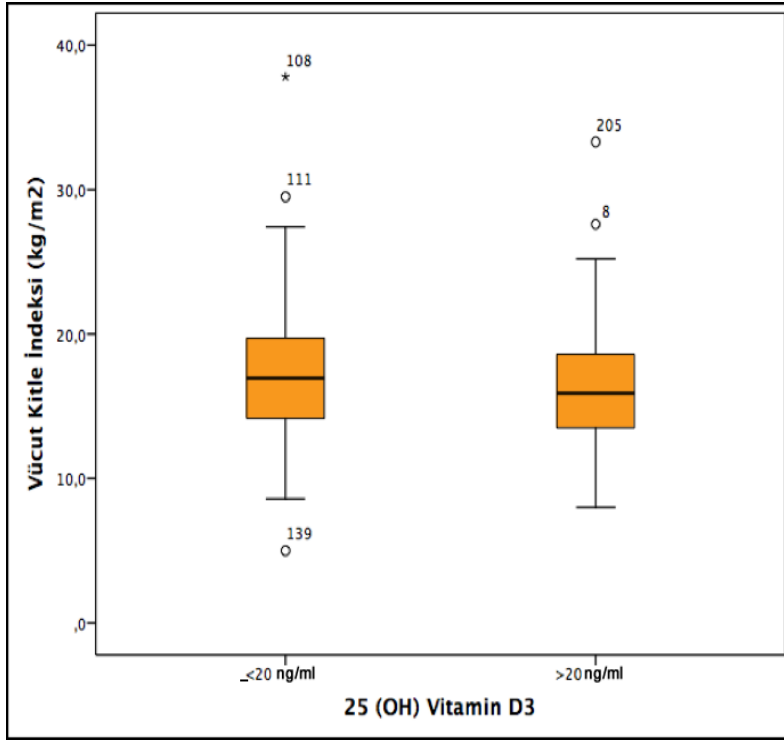


Şekil-11. 25(OH)VitD3 seviyelerine göre ağırlık değerleri



Şekil-12. 25(OH)VitD3 seviyelerine göre boy değerleri

Grup-1'deki hastaların VKİ ortalama $17,3 \pm 4,9$, Grup-2'deki hastaların ise $16,4 \pm 4,1$ 'di. Grup-1'de ortalama VKİ, Grup-2'nin değerinden daha yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,149$) (Şekil-13) (Tablo-XI).



Şekil-13. 25(OH)VitD3 seviyelerine göre VKİ değerleri

Grup-1'deki hastalar en çok sonbahar ve kış aylarında, Grup-2'deki hastalar en çok ilkbahar ve yaz aylarında ÇYBÜ'ne yatırılmıştı. Gruplar arasında yatış mevsimleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$) (Tablo-XI). Kışın ÇYBÜ'ne yatırılan hastaların %79,4'ünde D vitamini eksikliği vardı.

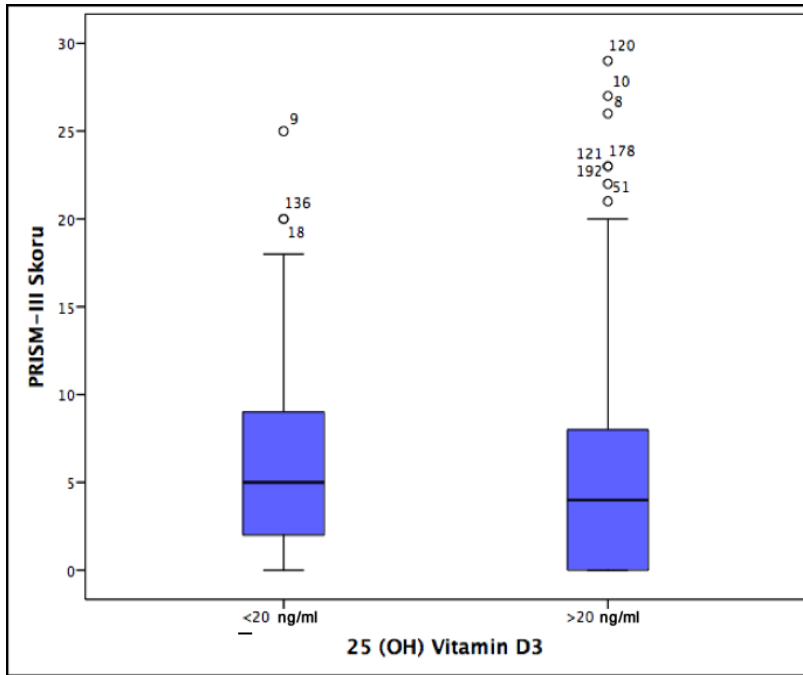
En sık üç yatış tanısına göre gruplar karşılaştırıldığında en sık yatış tanısı olan nörolojik hastalık sıklığı Grup-1'de %21,7; ,Grup-2 'de % 20, enfeksiyon hastalığı sıklığı Grup-1'de %15,8; Grup-2'de %25,9, sepsis sıklığı Grup-1'de %16,7; Grup-2'de %11,8 idi. Yatış tanıları bakımından Grup-1 ve Grup-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,773$, $p=0,076$, $p=0,328$) (Tablo-XI).

Altta yatan hastalık açısından gruplar karşılaştırıldı Grup-1'deki hastaların %52,5'inin, Grup-2'deki hastaların %57,6'sının altta yatan bir hastalığı vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,466$). Altta yatan hastalık gruplarındaki hasta sayıları istatistik için yeterli olmadığından karşılaştırma istatistik yapılamadı (Tablo-XI).

Grup-1'deki hastaların %51,6'sına, Grup-2'deki hastaların %56,5'ine MV uygulandı. Grup-1 ve Grup-2 arasında MV uygulanma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,497$) (Tablo-XI).

D vitamini eksikliği olan Grup-1'deki hastaların %37,5'ine inotrop/vazopressör gerekirken, Grup-2 'deki hastaların %23,5'ine inotrop/vazopressör tedavisi gerekmişti. Grup-1'deki hastaların inotrop/vazopressör tedavi ihtiyacı Grup-2'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti. ($p=0,034$) (Tablo-XI).

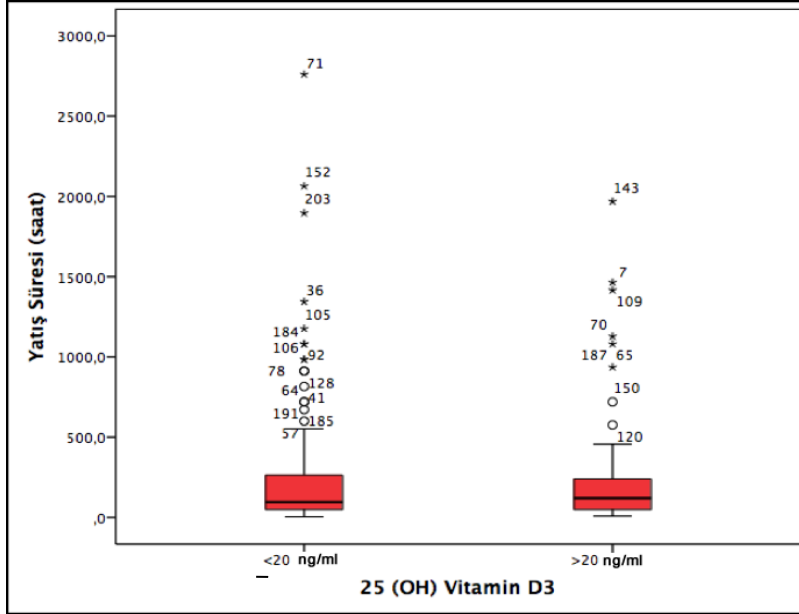
Grup-1'deki hastaların PRISM-III skoru, ortancası 5, Grup-2'deki hastaların ortancası 4 idi. İki grup arasında PRISM-III skoru açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,211$) (Şekil-14) (Tablo-XI).



Şekil-14. 25(OH)VitD3 seviyelerine göre PRISM-III skorları

Grup-1'deki hastaların ortalama ÇYBÜ'nde yatış süresi 96 saat olup, Grup-

2'deki hastaların ortalama yatış süresine göre (120 saat) daha kısaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,799$) (Şekil-15) (Tablo-XI).



Şekil-15. 25(OH)VitD3 seviyelerine göre yatış süresi değerleri

Kaybedilen hastalarda ortalama 25(OH)VitD3 düzeyleri $18,5 \pm 9,4$ [3,8-42,9] ng/mL olup, sağ kalanlara oranla ($20,1 \pm 12,2$ [1,0-61,1] ng/mL) daha düşüktü ancak aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,778$). Grup-1'deki hastaların mortalite oranı %13,3, Grup-2'deki hastaların mortalite oranı %10,5 idi. Grup-1'deki hastalarda mortalite daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,955$) (Tablo-XI).

Biyokimyasal değerler bakımından Grup-1 ve Grup-2 karşılaştırıldı. Grup-1'deki hastaların ortalama Ca düzeyi (9 ± 1 mg/dL), Grup-2'deki hastalara oranla ($9,5 \pm 0,9$ mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü ($p < 0,001$). Grup-1'deki hastaların ortalama ALP düzeyi ($138,6 \pm 65$ U/L), Grup-2'ye oranla ($172,3 \pm 87,3$ U/L) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü ($p=0,003$). Ortalama P, Mg, PTH, ve iyonize Ca düzeyleri açısından Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo-XII).

Tablo-XI. D vitamini seviyesine göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Demografik ve Klinik özellikler	25 (OH) Vit D3		p
	≤ 20 ng/ml	>20 ng/ml	
	(n=120)	(n=85)	
Erkek cinsiyet, n (%)	70 (58,3)	52 (61,2)	0,683
Kız cinsiyet, n (%)	50 (41,7)	33 (38,8)	
Yaş (Ay), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	90,3±70,6; 73 [1-215]	50,1±61,2; 14 [1-195]	<0,001
Ağırlık (Kg), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	26,5±20,3; 20 [2,9-90]	16,2±15,5; 10 [3,5-80]	<0,001
Boy (Cm), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	113,7±36,4; 111 [49-182]	90,7±33,8; 80 [45-175]	<0,001
VKİ* (kg/m ²), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	17,3±4,9; 17 [5-37,8]	16,4±4,1; 15,9 [8-33,3]	0,149
Yatış mevsimi			0,002
İlkbahar, n (%)	20 (16,7)	26 (30,6)	
Yaz, n (%)	49 (40,8)	43 (50,6)	
Sonbahar, n (%)	20 (16,7)	8 (9,4)	
Kış, n (%)	31 (25,8)	8 (9,4)	
Tanı			
Nörolojik hastalık, n (%)	26 (21,7)	17 (20)	0,773
Enfeksiyon hastalığı, n (%)	19 (15,8)	22 (25,9)	0,076
Sepsis, n (%)	20 (16,7)	10 (11,8)	0,328
Travmalar, n (%)	17 (14,2)	9 (10,6)	
Zehirlenme, boğulma, n (%)	15 (12,5)	8 (9,4)	
Pre/Post-operatif hastalıklar, n (%)	11 (9,2)	10 (11,8)	
Solunum sistemi hastalığı, n (%)	3 (2,5)	3 (3,5)	
Metabolik, endokrinolojik hastalıklar, n (%)	3 (2,5)	3 (3,5)	
Kardiyak hastalık, n (%)	2 (1,7)	2 (2,4)	
GİS hastalıkları, n (%)	2 (1,7)	0 (0)	
Hematolojik-Onkolojik hastalıklar, n (%)	1 (0,8)	0 (0)	
Diğer hastalıklar** n (%)	1 (0,8)	1 (1,2)	
Altta yatan hastalık varlığı, n (%)	63 (52,5)	49 (57,6)	0,466
Mekanik ventilasyon, n (%)	62 (51,6)	48 (56,5)	0,497
İnotropik/vazopressör desteği, n (%)	45 (37,5)	20 (23,5)	0,034
PRISM-III Skoru, Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	6±5; 5 [0-25]	6±7; 4 [0-29]	0,211
Yatış süresi (saat), Ortalama±SS; Ortanca [Min-Maks]	264,1±430,7; 96 [4-2760]	228,2±346,7; 120 [9-1968]	0,799
Mortalite, n (%)	16 (13,3)	9 (10,5)	0,955

*VKİ: Vücut kitle indeksi, **Diğer hastalıklar: (Genetik Hastalık, Nefrolojik Hastalık, İmmün yetmezlik),

Tablo-XII. D vitamini seviyesine göre biyokimyasal değerlendirmeler

	25 (OH) Vit D3		p
	Grup-1 ≤20 ng/ml	Grup-2 >20 ng/ml	
	Ort±SS; [Min-Maks]	Ort±SS; [Min-Maks]	
Ca (mg/dL)	9±1; [5,8-12,7]	9,5±0,9; [6,4-11,9]	<0,001
P (mg/dL)	4,1±2,1; [0,6-19,3]	4,3±1,4; [1,2-8,6]	0,095
ALP (U/L)	138,6±65,2; [34-361]	172,3±87,3; [42-529]	0,003
Mg (mmol/L)	0,8±0,2; [0,5-1,7]	0,9±0,2; [0,3-1,4]	0,375
PTH (pg/ml)	57,3±83,2; [6,8-463,2]	46,6±48,4; [0-273,4]	0,649
İyonize Ca (mg/dL)	3,3±0,8; [0,7-5,3]	3,4±0,9; [1,4-5,5]	0,173

Vitamin D Seviyesi Üzerine Etkili Faktörler

Ölçülen 25(OH)VitD3 seviyeleri üzerine belirleyici etkide bulunan bağımsız faktörlerin belirlenmesi için oluşturulmuş olan çok değişkenli doğrusal regresyon modeli Tablo-XIII'te özetlendi. Bu analizlerin sonucunda hasta yaşının (RR: -0,353; %95 GA: -0,084 - -0,036; p<0,001) ve hastaların kış mevsiminde yatışın (RR: -0,247; %95 GA: -11,492 - -3,366; p<0,001) vitamin D seviyeleri üzerine bağımsız prognostik etkide bulunduğu görüldü. Bu parametreler ile vitamin D düzeyleri arasında korelasyon olduğu tespit edildi. Yaş arttıkça ve mevsim kış olduğunda vitamin D seviyelerinde anlamlı azalma oluyordu. Bunlar dışında kalan altta yatan hastalık varlığı (p=0,104), VKİ (p=0,267) ve cinsiyet (p=0,820) ise hastaların vitamin D seviyeleri üzerine belirleyici etkide bulunmuyordu.

Tablo-XIII. Vitamin D seviyelerini belirleyen faktörlere ait multivaryan lineer regresyon modeli

	RR	%95 GA	p
<i>Yaş</i>	-0,353	-0,084 - -0,036	<0,001
<i>Kış mevsimi</i>	-0,247	-11,492 - -3,366	<0,001
Altta yatan hastalık varlığı	0,106	-0,523 - 5,536	0,104
Vücut kitle indeksi	0,079	-0,156 - 0,56	0,267
Cinsiyet	-0,015	-3,416 - 2,708	0,820

ÇYBÜ’nde Yatış Süresini Belirleyen Faktörler

Hastaların ÇYBÜ’nde yatış sürelerini belirleyen bağımsız prognostik faktörlerin tespit edilmesi için oluşturulan çok değişkenli Cox regresyon analizine ait model özeti Tablo-XIV’te gösterildi. Buna göre yatış süresinin bağımsız prognostik faktörlerinin inotropik/vazopressör ihtiyacı (RR: 16,061; %95 GA: 2,054-125,583; p=0,008) ve PRISM-III skoru (RR: 1,096; %95 GA: 1,032-1,165; p=0,003) olduğu görüldü. Modelde bunlar dışında kalan diğer değişkenler olan altta yatan bir hastalık varlığı (p=0,121), 25(OH)VitD3 seviyeleri (p=0,132), MV uygulanması (p=0,540) ve sepsis gelişiminin (p=0,097) yatış süreleri üzerine belirleyici bağımsız prognostik değerlerinin olmadığı tespit edildi.

Tablo-XIV. ÇYBÜ ‘nde yatış süresini belirleyen faktörlere ait Cox regresyon modeli

	RR	%95 GA	p
<i>İnotropik/vasopresor desteği</i>	16,061	2,054 - 125,583	0,008
<i>PRISM-III Skoru</i>	1,096	1,032 - 1,165	0,003
Altta yatan hastalık varlığı	2,326	0,8 - 6,763	0,121
25(OH)VitD3	1,033	0,99 - 1,078	0,132
Mekanik ventilasyon uygulanması	1,963	0,227 - 16,951	0,540
Sepsis	2,29	0,86 - 6,095	0,097

Mortaliteyi Belirleyen Faktörler

Hasta grubunda mortalite üzerine etkili olduğu öngörülen bağımsız faktörler oluşturulan lojistik regresyon modeli ile değerlendirildi. İnotropik/vazopressör gereksinimi ve (OR: 41,952; %95 GA: 4,944-355,998; p=0,001) ve PRISM-III skorunun (OR: 1,162; %95 GA: 1,057-1,278; p=0,002) mortaliteyi belirleyen bağımsız parametreler olduğu görüldü. Altta yatan bir hastalık varlığının (p=0,066), yatışta sepsis varlığının (p=0,512), MV tedavisinin (p=0,072) ve vitamin D eksikliğinin (p=0,865) mortalite üzerine belirleyici etkilerinin olmadığı tespit edildi (Tablo-XV).

Tablo-XV. Mortaliteyi belirleyen faktörlere ait lojistik regresyon modeli

	OR	%95 GA	p
<i>İnotropik/vazopressör desteği</i>	41,952	4,944 - 355,998	0,001
<i>PRISM-III Skoru</i>	1,162	1,057 - 1,278	0,002
Altta yatan hastalık varlığı	3,775	0,916 - 15,56	0,066
Sepsis	1,589	0,398 - 6,35	0,512
Mekanik ventilasyon uygulanması	7,891	0,832 - 74,822	0,072
Vitamin D3 eksikliği	1,12	0,304 - 4,122	0,865

5.TARTIŞMA

Ülkemiz güneşten zengin bir coğrafyaya sahip olmasına rağmen D vitamini eksikliği gebe kadınları, bebekleri ve adolesan çağıdaki çocukları etkileyen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (30). Ülkemizde 2011 yılında yapılan bir çalışmada 0-16 yaş arası 440 çocuk ve adolesan incelenmiş ve %40'ında vitamin D düzeyi eksik ($25(\text{OH})\text{VitD}_3 \leq 20 \text{ ng/ml}$) bulunmuştur (124). Dünya genelinde farklı hasta gruplarında çocuklarda ve yetişkinlerde D vitamini eksikliğinin %30-80 prevalansa sahip olduğu bildirilmektedir (9).

Kritik hastalığı nedeniyle ÇYBÜ'nde yatan hastalarda yatış anındaki D vitamini eksikliği sıklığını araştırdığımız çalışmamızda, hastaların ortalama $25(\text{OH})\text{VitD}_3$ düzeyini $19,9 \pm 11,8 \text{ ng/ml}$ tespit ettik. Rippel ve arkadaşlarının (8) çalışmasında Avustralya Melbourne'de ÇYBÜ'nde yatan 316 hastada ortalama $25(\text{OH})\text{VitD}_3$ seviyesi $56,5 \text{ nmol/L}$ ($22,6 \text{ ng/ml}$) idi. McNally ve arkadaşları (17) Kanada'da altı farklı ÇYBÜ'ne 2005-2008 tarihleri arasında yatan 6 ay-13 yaş arası 326 kritik hasta çocukta ortalama $25(\text{OH})\text{VitD}_3$ seviyesini $43,2 \text{ nmol/L}$ ($17,2 \text{ ng/ml}$) olarak tespit etmişlerdi. Madden ve arkadaşları (18) ÇYBÜ'nde yaptıkları çalışmada, 511 hastada ortalama $25(\text{OH})\text{VitD}_3$ seviyesini $22,5 \text{ ng/ml}$ olarak bulmuşlardı. Rey ve arkadaşlarının (125) yaptığı çalışmada ise İspanya'da 156 çocuk yoğun bakım hastasında ortalama $25(\text{OH})\text{VitD}_3$ seviyesi 26 ng/ml bulundu. Bizim hastalarımızda ortalama D vitamini düzeyi Kanada'dan McNally ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek ancak diğer pediatrik çalışmalara oranla daha düşüktü.

Çalışmamızda 120 hastada (%58,5) D vitamini eksikliği ($25(\text{OH})\text{VitD}_3 \leq 20 \text{ ng/ml}$) tespit ettik. Ülkemizde ÇYBÜ'nde yatan çocuk hastalarda D vitamini eksikliği ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadığımız için verilerimizi diğer ülkelerin verileri ile karşılaştırdık. McNally ve arkadaşlarının (17) çalışmasında vitamin D eksikliği %69'du. Madden ve arkadaşlarının (18) çalışmasında D vitamini eksikliği %40,1'di. Rippel ve arkadaşlarının (8) çalışmasında D vitamini eksikliği %34,5'du. Literatürdeki ÇYBÜ de D vitamin eksikliği sıklığı ile ilgili çalışmalardan bazıları Tablo-XVI'da gösterilmiştir (8,17,18,125-127).

Tablo-XVI. Kritik çocuk hastalarda D vitamini eksikliği ile ilgili çalışmalar

Yazar,yıl,(kaynak)	Toplam hasta sayısı	D vitamini eksikliği(%)*
McNally ve ark.2012 (17)	326	69
Madden ve ark.2012 (18)	511	40,1
Rippel ve ark.2012 (8)	316	34,5
Rey ve ark.2014 (125)	156	29,5
Ayulo ve ark.2014 (126)	216	28
Hebbar ve ark.2014 (127)	61	60,7
Bizim çalışmamız	205	58,5

*D vitamini eksikliği 25(OH)vitD ≤ 20 ng/ml (≤ 50 nmol/L) olarak tanımlandı.

Hastalarımızda yaş gruplarına göre D vitamini eksikliği sıklığına baktığımızda yaş büyüdükçe D vitamini eksikliği sıklığı artıyordu. İki yaş altındaki hastalarda eksiklik %23,3 oranında iken (n=28), 2 yaş üstündekilerde %76,7 oranında (n=92) D vitamin eksikliği tespit ettik. Ayrıca D vitamini eksik olan Grup-1'deki hastaların ortalama yaşı, D vitamini normal olan Grup-2'deki hastaların ortalama yaşından daha yüksekti ve aradaki fark istatistik olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). D vitamini düzeyinin yaşa göre değişiminin değerlendirildiği doğrusal regresyon analizinin sonucuna göre yaştaki her 1 aylık artışın D vitamini seviyelerinde 0,353 ng/mL azalmaya neden olduğunu tespit ettik (%95 GA: -0,082 - -0,038). Ülkemizde ve dünyada hayatın ilk yıllarında D vitamini profilaksisine önem verilmekte fakat daha büyük yaşlarda D vitamini kullanımına gereken özen gösterilmemektedir. Yetersiz D vitamini alımı ve eşlik eden çeşitli çevresel faktörler neticesinde yaş arttıkça D vitamini eksikliğini daha sık görüldüğünü düşünmekteyiz. Literatürde de adolesanda D vitamini seviyesinin araştırıldığı çalışmalarda D vitamini sıklığının yüksek olduğu (%14-54) tespit edilmiştir (7,128-135). Gordon ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada sağlıklı adolesanların %24,1'inde vitamin D eksikliği (25(OH)VitD3 ≤ 37 nmol/L) ve %4,6'sında ise ağır eksiklik (≤ 20 nmol/L) bildirilmiştir. McNally ve arkadaşlarının (17) çalışmasında kritik hasta çocuklarda D vitamini eksikliği olan grupla olmayan grup arasında yaş ve

vücut ağırlıkları bakımından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0,70, p=0,81$). Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan Grup-1'deki hastalarda ortalama ağırlık ve boy Grup-2'deki hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0,001, p<0,001$). Bu farkı yaşı büyük olan hastalarımızda D vitamini eksikliğinin daha sık olmasına bağladık.

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu sentez, mevsimler, hava kirliliği düzeyi, ülkenin bulunduğu enlem, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, giyinme tipi, deriye sürülen koruyucu kremler gibi faktörlere bağlıdır (28,29). Rey ve arkadaşlarının (125) çalışmasında sonbahar ve kış aylarında başvuran hastalarda vitamin D değerleri daha düşük ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,761$). Ayyulo ve arkadaşlarının (126) 1-21 yaş arası ÇYBÜ'nde yatan kritik hasta çocuklarda yaptığı çalışmada yaz mevsiminde, kış ve ilkbahar mevsimine göre D vitamini eksikliği riski azalmaktaydı (OR 0,45, 95% CI 0,2-1,0, $p=0,054$). Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan Grup-1'deki hastalar ağırlıklı olarak sonbahar ve kış aylarında yatan hastalardı. Kışın ÇYBÜ'ne yatırılan hastaların %79,4'ünde D vitamini eksikliği tespit ettik.

Sepsis hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur ve ÇYBÜ'lerinde ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Klinik bulguların çeşitliliği ve farklı klinik seyir nedeniyle tanıda gecikmeler sıklıkla yaşanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin sepsis için risk faktörü olduğu, D vitamini eksik olan hastalarda sepsis sıklığının arttığı ortaya konmuştur (17,18,136,137). Omwuneme ve arkadaşları (136) ÇYBÜ'ne yatan 12 yaşından küçük sepsis tanılı hastalarda D vitamini düzeyini incelemişler ve kültür pozitif sepsisli hastalarda D vitamini eksikliğine daha sık rastlamışlardır ($p<0,001$). Ponnarmeni ve arkadaşlarının (137) Kuzey Hindistan'da ÇYBÜ'ne yatırılan 124 sepsis tanılı hastada D vitamini düzeyini araştırdıkları çalışmalarında sağlıklı kontrol grubunda vitamin D eksikliği sıklığı %40,2 iken sepsisli hasta grubunda %50,8' tespit etmişlerdir ($p=0,04$). Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan Grup-1'de yatış anında sepsis sıklığı (%16,7) Grup-2'dekine (%11,8) göre daha yüksekti ancak aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0,328$). Yatış esnasında sepsisi olmayan hastaların ortalama 25(OH)VitD3 düzeyi de ($20,5\pm11,9$ ng/ml) sepsis tanılı hastalara oranla ($16,7\pm11,1$ ng/ml') daha yüksekti ancak aralarındaki fark anlamlı

değildi. Sonuç olarak D vitamini eksikliği ile sepsis sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulamadık.

Çocuk yoğun bakım ünitesi hastalarının bazılarının altta yatan kronik bir hastalığı vardır ve bu hastalarda D vitamini eksikliğinin, fiziksel ve çevresel özelliklerinden dolayı daha sık olması beklenebilir. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar mevcuttur. McNally ve arkadaşlarının (17) çalışmasında D vitamini eksikliği olan grupta altta yatan hastalığı olan 140 (%62,2) hasta varken, eksikliği olmayan grupta 59 hasta (%58,4) vardı. ($p=0,62$). Madden ve arkadaşlarının (18) çalışmasında hastalar geçmiş tıbbi öykülerine göre dört gruba ayrılmış; önceden sağlıklı, onkolojik hastalık, epilepsi ve diğer kronik hastalıklardır. Gruplar arasında D vitamini eksikliği bakımından anlamlı fark bulamamışlardır. ($p=0,21$). Rey ve arkadaşlarının (125) yaptığı çalışmada D vitamini eksik olan grupta altta yatan hastalığı olan hasta sıklığı (%47,8) , D vitamini eksik olmayan gruptakinden (%36,8) daha yüksekti ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,132$). Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmaların aksine, D vitamini eksikliği olan Grup-1'deki hastaların %52,5'inin, D vitamini eksik olmayan Grup-2'deki hastaların %57,6'sının altta yatan bir hastalığı vardı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,466$).

Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hasta çocuklarda hastalık şiddetini belirlemede skorlama sistemleri yanında MV ve vazopressör ihtiyacı sıklığı da kullanılmaktadır. McNally ve arkadaşlarının (17) çalışmasında MV ihtiyacı D vitamini eksik olmayan grupta %65 iken D vitamini eksikliği olan grupta %75 'ti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,08$). Rey ve arkadaşlarının (125) çalışmasında D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplar arasında MV uygulanması açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,860$). Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan Grup-1'deki hastaların %51,6'sına, Grup-2'deki hastaların %56,5'ine MV uygulanmıştı ve MV ihtiyacı bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ($p=0,497$).

Yoğun bakım hastalarında en sık karşılaşılan problemlerden birisi de hipotansiyondur. Uygun sıvı desteğine rağmen şokta olan hastalarda vazopresör, inotrop ve vazodilatasyon yapan ajanlar ile doku perfüzyonunun ve oksijen tüketiminin normalleştirilmesi gerekebilir. McNally ve arkadaşlarının (17) çalışmasında D vitamini

eksikliği olan grupta daha fazla katekolamin ihtiyacı olduğu bildirmektedirler. (%30; 20%, $p=0,05$). Madden ve arkadaşlarının (18) çalışmasında hastaların 134'ü (%26,2) inotrop tedavi almakta ve inotrop tedavi alan hastaların 25(OH)VitD3 seviyesi (median 19,8 ve 24,3 ng/ml, $p<0001$) almayanlardan daha düşüktü. Artmış inotrop ihtiyacı azalmış vitamin D seviyesi ile korele idi ($r=-19, p<0001$). Rey ve arkadaşlarının (125) yaptığı çalışmada D vitamini eksik ve eksik olmayan gruplar arasında inotrop desteği açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,205$). Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan Grup-1'deki hastaların %37,5'ine inotrop/vazopressör tedavisi gerekirken, Grup-2'deki hastaların %23,5'ine inotrop/vazopressör tedavisi gerekmişti. İnotrop/vazopressör tedavi ihtiyacı olan hastaların sayısı Grup-1'de, Grup-2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0,034$).

Biz çalışmamızda hastalık şiddetini belirlemek için PRISM-III skorlarına baktık. McNally ve arkadaşlarının (17) çalışmasında PRISM-III ve D vitamini seviyesi arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ve PRISM-III değerindeki her bir ek artış D vitamini eksikliği olma ihtimalini %8 artırıyordu (odds ratio (OD)1,08),%95 CI:1,02-1,14; $p=0,005$). Madden ve arkadaşlarının (18) çalışmasında D vitamini seviyesi PRISM-III'le ters orantılı bulunmuştu (OR 1,10, 95% CI 1.01 -1,20, $p=0,03$). Rey ve arkadaşlarının (125) yaptığı çalışmada D vitamini düşüklüğü PRISM-III skoru ile ilişkili bulunmamıştı. Ponnarmeni ve arkadaşlarının (137) çalışmasında sepsisli hastalardaki PRISM-III skoru ortanca (IQR) değeri tüm hastalarda 16 (13-22), D vitamini eksik olan grupta ortancası 17 (13-22) iken D vitamini eksik olmayan grupta 14 (13-22) ($p=0,26$) idi. Bizim çalışmamızda Grup-1'deki hastaların ortanca PRISM-III 5, Grup-2 'deki hastaların ise 4 olup, D vitamini düzeyi ile PRISM skoru arasında anlamlı ilişki tespit edemedik ($p=0,211$).

Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların prognozunu değerlendirilirken, çocuk yoğun bakım yatış süresi, hastane yatış süresi ve mortalite dikkate alınmaktadır. Literatürde D vitamini eksikliğinin çocuk yoğun bakım yatış süresini uzattığını söyleyen çalışmalar yanında ilişkili bulmayan çalışmalar da mevcuttur. McNally ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmada D vitamini eksikliğinin bağımsız olarak yatış süresini +1,92 gün ($p=0,03$) uzatığı sonucuna varmışlardır. Rippel ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada ise D vitamini eksikliği ÇYBÜ'de uzun yatış süresi ile ilişkili

bulunmamıştır ($p=0,71$). Ponnarmeni ve arkadaşlarının(137) yaptığı çalışmada yoğun bakımda yatış süresi D vitamini eksikliği olan grupta ortanca 92 saat(43-168), D vitamini yeterli grupta 86 saattir (12-114) ($p=0,73$). Bizim çalışmamızda Grup-1'deki hastaların ortalama yatış süresi 96 saat olup, Grup-2'deki hastaların ortalama yatış süresine (120 saat) göre daha kısaydı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,799$).

Çalışmamızın hedeflerinden birisi de D vitamini eksikliğinin mortaliteye etkisini araştırmaktır. McNally ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada ÇYBÜ'ne yatış sırasında D vitamini eksikliği bulunan grupta 5 ölüm vakası görülürken D vitamini eksikliği bulunmayan grupta hiç ölüme rastlanmamıştı (%2,2; $p=0,15$). Rippel ve arkadaşlarının çalışmasında (8) D vitamini eksikliği olan grupla olmayan grup arasında mortalite bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,72$). Ponnarmeni ve arkadaşlarının (137) yaptığı çalışmada mortalite oranı sepsisli kritik çocuk hastalarda incelendiğinde D vitamini eksik olan grupta %15,9 iken, D vitamini eksik olmayan grupta %14,7 idi ($p=0,53$). Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan Grup-1 'deki hastaların mortalite oranı %13,3, Grup-2'deki hastaların mortalite oranı %10,5 idi. Grup-1'deki hastalarda mortalite sıklığı daha yüksek olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,955$).

McNally ve arkadaşlarının (17) çalışmasında iyonize Ca seviyesi (1,04; 1,09) D vitamini eksikliği olanlarda daha düşük bulundu ayrıca hipokalsemi ile vitamin D eksikliği arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$). Rippel ve arkadaşlarının (8) çalışmasında D vitamini eksikliği olanlarda serum Ca düzeyi daha düşüktü ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0,17$). En düşük iyonize Ca düzeyi D vitamini eksikliği olan grupta 1,07 mmol/L, D vitamini eksik olmayan grupta 1,17 mmol/L idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$). Serum fosfat düzeyi ile D vitamini arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,38$). Ayyulo ve arkadaşlarının (126) çalışmasında hastaların D vitamini seviyesi ile serum Ca düzeyi arasında korelasyon tespit edilmiş ($p=0,005$), fakat aynı korelasyon D vitamini ile iyonize kalsiyum arasında tespit edilememişti. ($p=0,62$). Ponnarmeni ve arkadaşlarının (137) çalışmasında hipokalsemi, vitamin D eksikliği olanlarla, olmayanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,28$). Çalışmamızda literatürdeki diğer

çalışmalara benzer şekilde D vitamini eksikliği olan grupta ortalama Ca düzeyi olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Ancak iyonize Ca ve P değerleri için benzer ilişki gösteremedik ($p=0,173, p=0,095$)

Çalışmamızda, hasta yaşı (RR: -0,353; %95 GA: -0,084 - -0,036; $p<0,001$) ve hastaların kış mevsiminde yatışının (RR: -0,247; %95 GA: -11,492 - -3,366; $p<0,001$) vitamin D seviyeleri üzerine bağımsız prognostik etkide bulunduğunu gördük. Bu parametreler ile vitamin D düzeyleri arasında korelasyon olduğu tespit edildi. Madden ve arkadaşlarının (18) çalışmasında D vitamini seviyesini etkileyen bağımsız risk faktörleri; hasta yaşı, beyaz ırk olmakla beraber esmer olmayan ten rengi, yaz mevsimi, vitamin D desteği ve formula mama alımı idi. Ayyulo ve arkadaşlarının (126) çalışmasında ise D vitamini seviyelerini etkileyen bağımsız risk faktörleri hasta yaşı ve VKİ idi ($p=0,005, p=0,03$).

Çalışmamızda ÇYBÜ'nde yatış sürelerini belirleyen bağımsız prognostik faktörlerin inotropik/vazopressör ihtiyacı (RR: 16,061; %95 GA: 2,054-125,583; $p=0,008$) ve PRISM-III skoru (RR: 1,096; %95 GA: 1,032-1,165; $p=0,003$) olduğunu gördük. Modelde bunlar dışında kalan diğer değişkenler olan altta yatan bir hastalık varlığı ($p=0,121$), vitamin D3 düzeyinin ($p=0,132$), MV uygulanmasının ($p=0,540$) ve sepsis gelişiminin ($p=0,097$) yoğun bakım yatış süreleri üzerine belirleyici bağımsız prognostik değerlerinin olmadığı tespit ettik. McNally ve arkadaşlarının çalışmasında D vitamini eksikliği bağımsız olarak ÇYBÜ yatış süresini 1,92 gün ($p=0,03$), PRISM-III skoru ise yatış süresini 0,15 gün uzatıyordu ($p=0,06$). Katekolamin ihtiyacı, MV uygulanması ve bolus sıvı tedavisi de ÇYBÜ yatış süresini uzatan bağımsız risk faktörlerindendi ($p<0,05$). Altta yatan hastalık, boy, yaş ve travma tanısı olması ÇYBÜ yatış süresini uzatan bağımsız risk faktörleri arasında değildi (17).

Çalışmamızda inotropik/vazopressör gereksinimi ve (OR: 41,952; %95 GA: 4,944-355,998; $p=0,001$) ve PRISM-III skorunun (OR: 1,162; %95 GA: 1,057-1,278; $p=0,002$) mortaliteyi belirleyen bağımsız parametreler olduğunu gördük. Altta yatan bir hastalık varlığının ($p=0,066$), yatasta sepsis varlığının ($p=0,512$), MV tedavisinin ($p=0,072$) ve vitamin D eksikliğinin ($p=0,865$) mortalite üzerine belirleyici etkilerinin olmadığını tespit ettik. McNally ve arkadaşlarının (17) çalışmasında mortalite oranı

%1,5 (5/326) idi ve bu değer D vitamini eksikliği ile ilişkiyi değerlendirmek açısından yeterli gte değildi.

Çalışmamız çeşitli kısıtlamalara sahipti. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların önemli bir kısmında yatışının ilk 24 saati içinde D vitamini düzeyi bakılmaması nedeniyle belirtilen tarihlerde yatan tüm hastaları çalışmamıza dahil edemedik. Gerek yatış tanısı ve gerekse altta yatan kronik hastalıkların D vitamini düzeylerine etkisini bu gruptaki hasta sayımız yetersiz olduğu için tayin edemedik. Ayrıca alışmamız retrospektif olup sağlıklı ocuk kontrol grubumuz bulunmamaktaydı.

Sonuç olarak, D vitamini eksikliği ÇYBÜ'nde yatan kritik hastalığı olan çocuklarda oldukça sık görülmekteydi. Yaş arttıa D vitamini eksikliği sıklığı artıyordu. D vitamini eksikliği olan hastalarımızda hastalık şiddetinin önemli bir göstergesi olan vazopressör ihtiyaına daha sık rastladık. D vitamini seviyesi ile ÇYBÜ yatış süresi, yatış tanısı, sepsis gelişimi, altta yatan kronik hastalık olması PRISM-III skoru ve mortalite arasında ilişkili bulamadık.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Kritik hastalığı nedeniyle ÇYBÜ’nde izlenen 205 hastada yatış sırasında ortalama D vitamini seviyesini $19,9 \pm 11,8$ bulduk.
2. Hastalarımızda D vitamini eksikliği sıklığı %58,5 iken, 2 yaş üstündeki hastalarımızda bu sıklık (%76,7) çok daha yüksekti. İki yaş üstü hastalarda yaklaşık olarak her 3 hastamızdan 2 sinde D vitamin düzeyleri eksikti. Diğer taraftan yaştaki her 1 aylık artışın D vitamini seviyelerinde 0,353 ng/mL azalmaya neden olduğunu tespit ettik. Bununla ilişkili olarak D vitamini eksik olan hastalarımızda ortalama boy ve ağırlık değerleri daha fazla idi.
3. Hastalarımızın %26,8’i yatış esnasında D vitamini kullanıyordu. D vitamini kullanan hastaların %78,2’si (n=43) 2 yaşın altında iken, %21,8’i (n=12) 2 yaşından büyüktü.
4. D vitamini eksikliği olan hastalara en çok sonbahar ve kış aylarında rastlandı. Kışın ÇYBÜ’ne yatırılan hastaların %79,4’ünde D vitamini eksikliği vardı.
5. D vitamini eksikliği olan hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sepsis daha sık gözleniyordu.
6. Öngördüğümüzün aksine D vitamini düzeyi normal olan hastalarımızda altta yatan kronik hastalık varlığı(%57,6) D vitamini eksik olanlardan(%52,5) daha fazla idi.
7. D vitamini eksikliği olan hastalarda inotrop/vazopressör tedavi gereksinimi anlamlı ölçüde yüksek bulduk.
8. PRISM-III skoru ile D vitamini eksikliği arasında ilişki bulunmadı.
9. D vitamini eksikliği olan hastalardaki ÇYBÜ yatış süresi, D vitamini eksikliği olmayanlara oranla daha uzundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
10. D vitamini eksikliği olan hastalarda mortalite daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
11. D vitamini eksikliği, olanlarda ortalama Ca düzeyleri anlamlı ölçüde düşüktü fakat iyonize Ca seviyesi için aynı ilişki gözlenmedi.

12. Hastaların D vitamini düzeyi üzerine belirleyici etkide bulunan bağımsız faktörler yaş ve kış mevsimi idi. Altta yatan hastalık varlığı, VKİ ve cinsiyet ise hastaların vitamin D seviyeleri üzerine belirleyici etkide bulunmuyordu.

13. Hastaların ÇYBÜ'nde yatış sürelerini belirleyen bağımsız prognostik faktörlerin inotropik/vazopressör verilmesi ve PRISM-III skoru olduğu görüldü. Altta yatan bir hastalık varlığı D vitamini seviyelerinin, MV uygulanmasının ve sepsis gelişiminin hastane yatış süreleri üzerine belirleyici bağımsız prognostik değerlerinin olmadığı tespit edildi.

14. Hastalarda inotropik/vazopressör gereksinimi ve PRISM-III skorunun mortaliteyi belirleyen bağımsız parametreler olduğu görüldü. Altta yatan bir hastalık varlığının, yatışta sepsis varlığının, MV uygulanması ve vitamin D eksikliğinin mortalite üzerine belirleyici etkilerinin olmadığı tespit edildi.

15. Literatürde bildirildiği gibi çalışmamızda kritik hasta çocuklarda D vitamini eksikliği sıklığını çok yüksek bulduk. Bu hasta grubunda replasman tedavisinin prognoza etkinliğini araştıran çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R. European Male Ageing Study Group. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol* 2009;161(6):947-54.
2. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *J Photochem Photobiol B* 2010;101(2):142-9.
3. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(1):7-14.
4. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(158):1-235.
5. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B. Independent association of low serum 25-hydroxy vitamin d and 1,25-dihydroxy vitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-9.
6. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society: Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122, 398-417,
7. Gordon CM, DePeters KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158, 531-537.
8. Rippel C, South M, Butt W W. Shekerdemian L S. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med* (2012); 38:2055–2062.

9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357, 266-281.
10. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128, 3792-3798.
11. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, Litonjua AA: Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:765-771.
12. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML: Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in U.S. children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124, e362-e370.
13. Singhi SC, Singh J, Prasad R. Hypocalcaemia in a paediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2003;49: 298-302.
14. Lee P, Eisman JA, Center JR: Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009a: 360, 1912-1914.
15. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA: Parathyroid-vitamin D axis in critically ill patients with unexplained hypocalcemia. *Kidney Int Suppl* 1987;22: 225-228.
16. Maiya S, Allgrove J, Mok Q. Vitamin D deficiency and mortality and serious morbidity in infancy: time for action. *Arch Dis Child* 2006;91, A71.
17. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, Doherty DR. Canadian Critical Care Trials Group: The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 2012;130:429-436.

- 18.** Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, Hollis BW, Agan AA, Randolph AG. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics* 2012;130:421-428.
- 19.** Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde vitamin D. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11:345-86.
- 20.** Yurdakök M. *Pediyatrik Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar*. Ankara: Öztürk Matbaası, 1986:1-86.
- 21.** Chesney RW. Rickets: an old form for a new century. *Pediatr Int* 2003; 45: 509-511.
- 22.** Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004;45:801-9.
- 23.** Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003; 164 :3-28.
- 24.** Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In *Clinical Paediatric Endocrinology* 1995;Ed. Brook CGD, 3th ed, 712-743. Blackwell Science Ltd.Oxford.
- 25.** Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamini Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2008;4:1-7
- 26.** Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289:8-28.
- 27.** Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res*. 2008 Mar;127:256-62.
- 28.** Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı*. 2007;5:34-41.

- 29.** Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the world go round? Breastfeeding Medicine 2008; 3: 239-250.
- 30.** Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003; 46: 224-41.
- 31.** Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 2009; 94: 26-34.
- 32.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov (erişim tarihi Mart 2015).
- 33.** Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. Mayo Clin Proc. 2003; 78: 1457-1459.
- 34.** Wagner CL, Frank RG, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008; 122: 1142-1152.
- 35.** Specker BL, Valanis B, HertzbergV, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-feed infants. J Pediatr 1985; 107: 372-376.
- 36.** Specker BL, Ho ML, Oestreich A. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. J Pediatr. 1992; 120: 733-739.
- 37.** Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39: 381-400.

38. McGrath J, Feron F, Eyles D. Vitamin D: The neglected neurosteroid. Trends Neurosci 2001; 24: 570-571.
39. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. Lancet 2001; 358: 1500-1503.
40. Holick MF, Chen TCC. Vitamin D Deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1080-1086.
41. Kurdoğlu G. D Vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (eds), Pediatri, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 427-32.
42. Davenport ML, Uckun, Calikoglu AS. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: Do they contribute to rickets? Pediatrics 2004; 113: 179- 80.
43. Root VA, Regulation of mineral homeostasis. In: Rudolph AM, Rudolph's Pediatrics, London. Appleton Lange, 1996, pp 1837-49.
44. Kulaylat NA. Hypocalcemic focal convulsions. International Pediatrics 2004; 19: 36-8.
45. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. Arch Dis Child 2002; 86: 147-9.
46. Wharton B, Bishop N. Rickets. Lancet 2003; 362: 1389-400.
47. Jones G, Strugnell S, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Revs 1998; 78: 1193-8.
48. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S, Yordan N ve Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. Katkı Pediatri Dergisi 1990 11(4): 345-86.

49. Broidman P, Dsobel R, Anderson DC. Extra-endocrine functions of vitamin D. Clin Endocrinol 1985; 23(4): 445-60.
50. Fraser DR. Vitamin D. Lancet 1995; 345: 14-8.
51. Burnand B, Sloutskis D, Gionali F. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in Swiss population. Am J Nutr 1992; 56: 537- 40.
52. Chesney RW. Metabolic bone disease In Berhman RE Nelson Textbook of Pediatrics,(eds), 15 Edition, Philadelphi. WB Saunders Company, pp 1985-6.
53. Granner DK. Hormenes that regulate calcium metabolism. In: Harper's Biochemistry, Murray RK (eds) 2th edition, Middle East Edition 1988: 502-10.
54. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999; 69: 842–56.
55. Holick MF. Photobiology, physicology, and clinical applications for vitamin D. In: Goldsmith LA (ed). Biochemistry and physiology of the skin. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1991: 928-56.
- 56- Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. JAMA 1995; 274: 1683–6.
57. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1998;338:777–83.
58. Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. Pediatr Rev 2000; 21: 296–302.
59. Lichtenstein P, Specker BL, Tsang RC, Mimouni F, Gormley C. Calcium regulating

hormones and minerals from birth to 18 months of age: a cross sectional study. I. Effects of sex, race, age, season and diet on vitamin D status. *Pediatrics* 1986; 77: 883-90.

60. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362–71.

61. Vasquez A, Manso G, Cannell J. The clinical importance of vitamin D (cholecalciferol) :A paradigm shift with implications for all healthcare providers. *CME* 2004; 10: 28–36.

62. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligand. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.

63. Abdullah M, Bigras JL, McCrindle BW. Dilated cardiomyopathy as a first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy. *Can J Cardiol* 1999; 15: 699-701.

64. Robinson PD, Hogler W, Craig ME. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91: 564-8.

65. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1689-1696.

66. Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247-57.

67. Wortsman J, Matsouka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-3.

68. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr* 2011;100:1195-9.

- 69.** Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ. (eds) Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-174
- 70.** T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı (www.saglik.gov.tr/ACSAP) (Erişim Tarihi Haziran 2014)
- 71.** Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88:520-528.
- 72.** Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? *Proc Nutr Soc* 2012;71:38-45.
- 73.** Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from precon cepti on to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54:1092-102.
- 74.** Sahu M, Das V, Aggar wal A, Rawat V, Saxena P, Bhatia V. Vitamin D replacement in pregnant women in rural North India: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:1157-9.
- 75.** Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:422-6.
- 76.** Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:473-7.
- 77.** Anderwood JL, DeLuca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol* 1984;246(6 Pt 1):E493-8.
- 78.** Fukugawa M, Kurokawa K. Calcium homeostasis and imbalance. *Nephron* 2002;92

Suppl 1:41-5.

79. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 2003;88:259-66.

80. Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, Welldon KJ, Vincent C, Zannettino AC. Metabolism of vitamin D₃ in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Bone* 2007;40:1517-28.

81. Anderson PH, Atkins GJ, Findlay DM, Oloughlin PD, Welldon K, Vincent C. RNAi-mediated silencing of CYP27B1 abolishes 1,25(OH)₂D₃ synthesis and reduces osteocalcin and CYP24 mRNA expression in human osteosarcoma (HOS) cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:601-5.

82. Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, Glorieux FH, St-Arnaud R. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology* 2001; 142:3135-41.

83. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:16754-66.

84. Dardenne O, Prud'homme J, Glorieux FH, St-Arnaud RJ. Rescue of the phenotype of CYP27B1 (1 α -hydroxylase)-deficient mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:327-30.

85. Anderson PH, Atkins GJ. The skeleton as an intracrine organ for vitamin D metabolism. *Mol Aspects Med* 2008;29:397-406.

- 86.** Atkins GJ, Kostakis P, Pan B, Farrugia A, Gronthos S, Evdokiou A. RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2003;18:1088-98.
- 87.** Rickard DJ, Kazhdan I, Leboy PS. Importance of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and the nonadherent cells of marrow for osteoblast differentiation from rat marrow stromal cells. *Bone* 1995;16:671-8.
- 88.** St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:225-30.
- 89.** Schwartz Z, Schlader DL, Swain LD, Boyan BD. Direct effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ on growth zone and resting zone chondrocyte membrane alkaline phosphatase and phospholipase-A₂ specific activities. *Endocrinology* 1988;123: 2878-84.
- 90.** Rook GA. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:768-70.
- 91.** Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:476-8.
- 92.** Cadranel JL, Garabédian M, Milleron B, Guillozzo H, Valeyre D, Paillard F. Vitamin D metabolism by alveolar immune cells in tuberculosis: correlation with calcium metabolism and clinical manifestations. *Eur Respir J* 1994;7:1103-10.
- 93.** Adams JS, Modlin RL, Diz MM, Barnes PF. Potentiation of the macrophage 25-hydroxyvitamin D₁ hydroxilation reaction by human tuberculosis pleural effusion fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:457-60.
- 94.** Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941;1:191-5.

- 95.** Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *The Cancer J* 2010;161-9.
- 96.** Wolosynska-Read A, Johnson CA, Trump DL. Vitamin D and cancer: Clinical aspects. *Clin Endocrinol & Metab* 2011;25:605-15.
- 97.** Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-OH(2)D₃ and malign melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell culture. *Endocrinology* 1981;108:1083-1086.
- 98.** Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The role of Vitamin D and calcium in Type 2 diabetes. A systemic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007; 92: 2017-2029.
- 99.** Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 471-478.
- 100.** Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescent: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity and season. *Metabolism* 2008; 179: 183-191.
- 101.** Nyomba BL, Auwerx J, Bormans V, Peeters TL, Pelemans W, Reynaert J. Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. *Diabetologia* 1986; 29: 34-8.
- 102.** Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57.
- 103.** Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39:419-46.

- 104.** Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, JärvelinMR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
- 105.** Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the off spring. *Diabetologia* 2000;43:1093-8.
- 106.** Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-34.
- 107.** Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999;42:51-4.
- 108.** Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
- 109.** Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(3):185-97.
- 110.** Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
- 111.** Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J. 25-HydroxyvitaminD, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984;62:1086-90.

112. Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *JNeurochem* 1985;44:1138-41.
113. Neveu I, Naveilhan P, Mena C, Wion D, Brachet P, Garabédian M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res* 1994;38:214-20.
114. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997;11:1961-70.
115. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
116. Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Ohyama KY, Brachet P, Wion D. Expression of 25(OH) vitamin D₃ 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport* 1993;5:255-7.
117. Prüfer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1999;16(2):135-45.
118. American Academy of Pediatrics: Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake. *Pediatrics* 2003; 4: 908-910.
119. Canadian Pediatric Society, Indian and Inuit Health Committee. Vitamin D supplementation in Northern Native Communities (position statement). *Pediatr Child Health* 2002; 7: 459-63.
120. Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. London, HMSO, Report on Health and Social 1991; Subjects 41.

- 121.** Markstad T, Hesse V, Siebenhuner M. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 652-658.
- 122.** Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1016-1021.
- 123.** Garcia-Careaga M, Kerner JA. Evaluation of children with suspected intestinal malabsorption. In: Nelson Textbook of Pediatrics (Ed. Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB). 17. Ed. Saunders; Philadelphia; 2003; pp:1257-1272.
- 124.** Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescent. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4:25-29.
- 125.** Rey C, Sanchez-Arango D, Lopez-Herce J, Martinez-Cambor P, Garcia-Hernandez I, Prieto B. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J)*.2014;90:135–42.
- 126.** Ayulo M Jr, Katyal C, Agarwal C, Sweberg T, Rastogi D, Markowitz M. The prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with disease severity in an urban pediatric critical care unit. *Endocr Regul*. 2014;48:69–76.
- 127.** Hebbar KB, Wittkamp M, Alvarez JA, McCracken CE, Tangpricha V. Vitamin D Deficiency in Pediatric Critical Illness. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1:170–5.
- 128.** Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:537-53.
- 129.** Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771-7.

- 130.** Harkness LS, Cromer BA. Vitamin D deficiency in adolescent females. *J Adolesc Health* 2005;37:75.
- 131.** Harkness LS, Bonny AE. Calcium and vitamin D status in the adolescent: key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18:305-11.
- 132.** Ölmez D, Bober E, Büyükgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr* 2006;95:1266-9.
- 133.** Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukakos P, Papadopoulou Z, Challa A. VitaminD: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:348-55.
- 134.** Rajakumar K, Fernstrom JD, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D insufficiency in preadolescent African-American children. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:683-92.
- 135.** Lanou AJ, Berkow SE, Barnard ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence. *Pediatrics* 2005;115:736-43.
- 136.** Onwuneme C, Carroll A, Doherty D, Bruell H, Segurado R, Kilbane M, Murphy N, McKenna MJ, Molloy EJ. Inadequate vitamin D levels are associated with culture positive sepsis and poor outcomes in paediatric intensive care. *Acta Paediatr.* 2015;104:e433-8.
- 137.** Ponnarmeni S, Angurana SK, Singhi S, Bansal A, Dayal D, Kaur R, Patial A, Attri SV. Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatrics and International Child Health.* 2015;10:1-7.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Halit ÇİĞDEM

Doğum Yeri: ÇORUM

Doğum Tarihi: 07-08-1985

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Bahçelievler İlkokulu: 1991-1996

Dumlupınar İlköğretim Okulu: 1996-2000

Çorum Anadolu Öğretmen Lisesi: 2000-2004

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi: 2004-2010

Ondokuzmayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları: 2012-Halen

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Çorum Devlet Hastanesi: 2010-2012

Ondokuzmayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları: 2012-Halen

E-posta: halitcig@yahoo.com