



T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇOCUK YOğUN BAKIM HASTALARINDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİ VE PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizem Kaynar Beyaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019



T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇOCUK YOğUN BAKIM HASTALARINDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİ VE PROGNOZLA İLİşKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizem Kaynar Beyaz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail İşlek

Uzm. Dr. Seher Erdoğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	i
II. TEŞEKKÜR.....	iii
III. ÖZET.....	iv
IV. SUMMARY.....	vi
V. SİMGELER/KISALTMALAR.....	viii
VI. ŞEKİLLER/GRAFİKLER.....	xi
VII. TABLOLAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. D Vitamininin Tarihçesi.....	2
2.2. D Vitamininin Özellikleri.....	3
2.3. D Vitamin Kaynağı ve Sentezi	3
2.4. D Vitamininin Etki Mekanizması.....	4
2.5. D Vitamini Metabolizması.....	5
2.6. D Vitamini Desteği.....	10
2.7. D Vitamini Seviyesi.....	11
2.8. D Vitamininin Organizmaya Etkileri.....	12
2.8.1. İntrauterin Dönemde D Vitamininin Etkileri	12
2.8.2. Yenidoğan Döneminde D Vitamininin Etkileri.....	12
2.8.3. D Vitamininin Kemik Dokuya Etkileri.....	12
2.8.4. D Vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkiler.....	14
2.8.4.1. D Vitamininin T Lenfosit Hücre Fonksiyonlarına Etkisi	15

2.8.4.2. D Vitamininin T Regulator Hücre Fonksiyonlarına Etkisi.....	15
2.8.5. D Vitamininin Antineoplastik Etkileri.....	16
2.8.6. D Vitamininin Obeziteyle İlişkisi.....	17
2.8.7. D Vitaminin DM ile ilişkisi.....	17
2.8.7. 1. D Vitaminin Tip 1 DM ile ilişkisi.....	17
2.8.7.2. D Vitamininin Tip 2 DM ile İlişkisi.....	18
2.8.8. D Vitaminin Otoimmün Hastalıklar üzerine olan etkisi.....	19
2.8.9. D Vitaminin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri.....	20
2.9. D Vitamini Profilaksisi, Rikets Tedavisi ve Stoss Terapi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	62
7. KAYNAKLAR.....	64

II. TEŞEKKÜR

İhtisasım ve tez sürecim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. İsmail İşlek'e,

Eğitim hayatıma katkıları yanında idari konularda bilgi, beceri ve tecrübelerini bizlere aktarıp gelişimime yön veren Prof. Dr. Betül Sözeri'ye,

Mesleğe dair kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım, Prof. Dr. Mehmet Karacan'a, Prof. Dr. Leyla Bilgin'e, Prof. Dr. Coşkun Çeltik'e ve Doç. Dr. Heves Kırmızıbekmez'e...

Bilgi birikimlerini tecrübeleri ile birleştirerek asistanlık sürecimin yanında zorlu tez hazırlama sürecinde benim ile paylaşan ve hep desteğini hissettiğim değerli Uzm. Dr. Seher Erdoğan'a

En sıkıntılı anlarımda bilgi paylaşımını ve manevi desteğini her zaman hissettiğim Uzm. Dr Sevgi Akova'ya...

Yoğun çalışma temposu içerisinde tecrübelerini bizimle paylaşan başasistanlarımız, yan dal uzmanlarımız ve değerli uzmanlarımıza...

Uzmanlık eğitimim süresince sıkıntılara karşı omuz omuza ile birlikte mücadele verdiğimiz değerli dostlarım Uzm. Dr Gülşah Şenay Karagöz ve Uzm. Dr Tuğba Demircan Bilen'e ve tüm asistan arkadaşlarıma...

Hayatımın her anında benim yanımda olan desteklerini benden esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve hayattaki idolüm dedeme...

Her zaman, tüm zorluklarda her koşulda; okul yıllarımdan asistanlık sürecime uzanan süreçte yanımda olan değerli eşim Uzm. Dr Metin Onur Beyaz'a ve herşeyim canım oğlum Gurur Ata'ya

Teşekkür ederim...

III. ÖZET

ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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

Materyal ve Metot: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Mart 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında yatırılan 1ay-17 yaş çocuk hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Raşitizmi olan hastalar, postoperatif kardiyak hastalar, yeterli dosya verisi olmayan hastalar ve ÇYBÜ'nde 24 saatten daha kısa süre kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşı (ay olarak), cinsiyeti, yatış tanıları, altta yatan hastalıkları, inotrop/vazopressör ihtiyacı, sepsis varlığı, yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilatör gün sayısı kaydedildi. Hastaların ilk 24 saatteki verilerine göre hesaplanmış olan Pediatric Risk Of Mortality Skoru (PRISM), başvuru anında çalışılmış olan 25 (OH)D3 vitamin düzeyi, serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, iyonize kalsiyum ve alkalen fosfataz düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Kritik hastalığı nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen 97 hastada 25 hidroksivitamin D3 seviyesini ortalama 20,3+/- (10,9) ng/dl bulduk. Hastalarımızda D vitamini eksikliği sıklığını %57,7 saptadık. Yatış tanıları arasında ilk üç sırada solunum sistemi hastalıkları (%32), nörolojik hastalıklar (%27,8) ve enfeksiyon hastalıkları (%22,7) yer almaktaydı. Altta yatan hastalıklarda ise nörolojik hastalıklar %53,7 oranla ilk sırada yer almaktaydı. D vitamini eksikliği ile inotrop/vazopressör ihtiyacı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde inotrop/vazopressör ihtiyacı olan hastaların %20 sinde D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Sepsis varlığında tespit edilen D vitamini eksikliği oranı %65.5 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım yatış süresi, D Vitamin eksikliği olanlarda ortalama 7 gün, D vitamini eksikliği olmayanlarda ise ortalama 9,5 gün olarak bulunmuştur. Mekanik ventilatör ihtiyacı D vitamin eksikliği olanlarda %45,5, D vitamin eksikliği olmayanlarda %47,6 bulunmuştur. D vitamini eksikliği olup yaşayan hastaların oranının %81.8 D vitamini eksikliği olmayıp yaşayan hastaların oranı %85,7 bulunmuştur.

Sonuç: D vitamini eksikliği çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hastalığı olan çocuklarda oldukça sık görülmekteydi. Hastalarımızın yaşı arttıkça D vitamini eksikliği

görölme sıklığı artıyordu. Çalışmaya katılan hastaların D vitamini düzeyleri grubuna göre yatış özellikleri incelenmiş, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: PRİSM-III skoru, Vitamin D, ÇYBÜ, Mortalite



IV. SUMMARY

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVELS AND PROGNOSIS IN CHILDREN INTENSIVE CARE PATIENTS

Objectives: To investigate the incidence and incidence of vitamin D deficiency and its relationship with disease type, severity and prognosis at the time of admission to the pediatric intensive care unit in the critical childhood illness of our study.

Materials and methods: The records of the children of 1-month-17-year-old children hospitalized between March 2017 and March 2018 will be examined retrospectively to the University of Health Sciences Ümraniye Women's and Children's Hospital, Pediatric Intensive Care Unit. Rashitic patients, postoperative cardiac patients, patients and patients who stay less than 24 hours in TYBU will be excluded from the study. The age (in months), gender, hospitalization, underlying diseases, inotrop / vasopressor requirement, presence of sepsis, intensive care unit stay, mechanical ventilator days will be recorded. The pediatric risk of mortality score (PRISM), 25 (OH) D3 vit, serum calcium, phosphorus, magnesium, ionized calcium and alkaline phosphatase levels studied at the time of admission will be recorded according to the first 24 hours of treatment.

Findings: We found a mean level of 25 hydroxyvitamin D3 in the pediatric intensive care unit due to critical illness 20,3+/- (10,9) ng / dL. The incidence of vitamin D deficiency in our patients is % 57,7. The first three diagnoses of respiratory system diseases (32%), neurological diseases (27,8%) and infectious diseases (22,7%). In the underlying diseases, neurological diseases are the first with 53.7%. When the relationship between vitamin D deficiency and inotropic / vasopressor requirement was evaluated, vitamin D deficiency was found in 20% of patients with inotropic / vasopressor requirement. The rate of vitamin D deficiency in the presence of sepsis was found to be 65.5%. The mean duration of hospitalization was 7 days in patients with vitamin D deficiency and 9.5 days in those without vitamin D deficiency. The need for mechanical ventilation was found to be 45.5% in patients with vitamin D deficiency and 47.6% in those without vitamin D deficiency. The rate of those who were discharged with vitamin D deficiency was 81.8%, and the rate of those who were discharged was 85.7%.

Conclusion: Vitamin D deficiency was seen frequently in children with critical illnesses in the pediatric intensive care unit. As the age of our patients increased, the incidence of vitamin D deficiency increased. The hospitalization characteristics of the patients were compared according to the vitamin D levels and no significant difference was found between them.

Keywords: PRISM-III score, Vitamin D, PICU, Mortality



V. SİMGELER/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: 1,25 Dihidroksivitamin D

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALP: Alkalen fosfataz

BMI:Body Mass Index

Ca: Kalsiyum

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

DBP: Vitamin D bağlayıcı protein

DC: Dendritik hücreler

IL: İnterlökin

IFN- γ :İnterferon-gama

Mg: Magnezyum

mg : miligram

ml : mililitre

mmol : milimol

MV: mekanik ventilasyon

ng : nanogram

nm : nanometre

nmol : nanomol

P: Fosfor

PiM: Pediatric Index of Mortality

PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score

PRISM-III: Pediatric mortalite risk skoru

Provitamin D2: Ergosterol

Provitamin D3: 7-dehidrokolesterol

PTH: Parathormon

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SSS: Santral sinir sistemi

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

Th: Yardımcı T hücre

TNF: Tümör nekroz faktör

UVB: Ultraviyole B

VDR: Vitamin D reseptörü

VKI: Vücut kitle indeksi

VI. ŞEKİLLER/GRAFİKLER

Şekil 1: D Vitamini sentezi

Şekil 2: D Vitamini etki mekanizması

Şekil 3: D Vitaminin immün sisteme etkisi

Şekil 4: Yatış tanılarının dağılımı (dairesele)

Şekil 5: Yatış tanılarının dağılımı (sütunsal)

Şekil 6: Yatış mevsiminin dağılımı

Şekil 7: Altta yatan hastalığın dağılımı (dairesele)

Şekil 8: Altta yatan hastalığın dağılımı (sütunsal)

Şekil 9: Sepsis valığına göre dağılımı

Şekil 10: İnotrop infüzyon ihtiyacına göre hasta dağılımı

Şekil 11: Prognoz göre hasta dağılımı

Şekil 12: Yaş değerlerinin dağılımı

Şekil 13: D vitamini düzeyine göre cinsiyet dağılımı

Şekil 14: D vitamini düzeyine göre boy değerinin dağılımı

Şekil 15: D vitamini düzeyine göre yaş değerinin dağılımı

Şekil 16: D vitamini düzeyine göre VKİ (BMI) değerinin dağılımı

Şekil 17: D Vitamin eksikliği ve mevsimsel ilişkinin gösterilmesi

Şekil 18: D vitamini düzeyine göre Prism skorunun dağılımı

Şekil 19: D vitamini düzeyine göre Ca değerinin dağılımı

Şekil 20: D vitamini düzeyine göre iyonize Ca değerinin dağılımı

Şekil 21: D vitamini düzeyine göre P değerinin dağılımı

Şekil 22: D vitamini düzeyine göre ALP değerinin dağılımı

Şekil 23: D vitamini düzeyine göre Mg değerinin dağılımı

Şekil 24: D vitamini düzeyine göre mekanik ventilatör süresinin dağılımı

Şekil 25: D vitamini düzeyine göre sepsis varlığının dağılımı

Şekil 26: D vitamini eksikliğine göre mekanik ventilasyon ihtiyacı değerinin dağılımı

Şekil 27: Prognoza göre yatış mevsiminin dağılımı

Şekil 28: Prognoza göre Prism skoru dağılımı

Şekil 29: Prognoza göre Ca değerinin dağılımı

Şekil 30: Prognoza göre iyonize Ca değerinin dağılımı

Şekil 31: Prognoza göre P değerinin dağılımı

Şekil 32 : Prognoza göre ALP değerinin dağılımı

Şekil 33: Prognoza göre Mg değerinin dağılımı

Şekil 34: Prognoza göre sepsis varlığının dağılımı

Şekil 35: Prognoza göre inotrop infüzyonu ihtiyacının dağılımı

Şekil 36: Prognoza göre mekanik ventilasyon ihtiyacının dağılımı

Şekil 37: Prognoza göre yoğun bakım yatış süresinin dağılımı

VII. TABLOLAR

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların yatış tanılarının değerlendirilmesi

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların yatış mevsimi ve D vitamini desteği ile ilişkisinin incelenmesi

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların altta yatan hastalık dağılımının incelenmesi

Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların prism skoru ve laboratuvar değerlerinin incelenmesi

Tablo 6: Çalışmaya alınan hastaların yatış özelliklerinin incelenmesi

Tablo 7: D vitamini değerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 8: Hastaların D vitamini düzeyine göre demografik özelliklerin incelenmesi

Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların D vitamini grubuna göre yatış ve hastalık özelliklerinin incelenmesi

Tablo 10: Grup-1 ve Grup-2 nin prism skoru ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Grup-1 ve Grup-2 de yer alan hastaların karşılaştırılması

Tablo 12: Çalışmaya alınan hastaların prognoza göre demografik özelliklerin incelenmesi

Tablo 13: Çalışmaya alınan hastaların yatış mevsimi ve D vitamini desteğinin incelenmesi

Tablo 14: Prognozuna göre hastaların prism skoru ve laboratuvar değerlerinin incelenmesi

Tablo 15: Çalışmaya alınan hastaların prognoza göre yatış özelliklerinin incelenmesi

Tablo 16: D vitamini eksikliğini predikte eden bağımsız risk faktörlerin dağılımı

Tablo 17: Mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörlerin dağılımı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini; paratiroid bezler, böbrekler ve bağırsaklara etki ederek, kalsiyum (Ca) homeostazının, kemik yapım ve yıkım düzenlenmesini sağlayan bir hormon düzenleyicisidir. Bunun yanı sıra diğer organ ve sistemler (kas çalışma fonksiyonları, insülin sensitivitesi, immünite, sinir sistemi gelişimi ve mental sağlık) üzerinde de başka önemli etkileri mevcuttur (1-5). Total vitamin D seviyesinin en iyi göstergesi olan D vitamininin dolaşımdaki major formu 25 hidroksivitamin D (25(OH)VitD3)'dir (6). D vitaminin yetersizliğini tanımlayacak düzeyleri tartışmalı olup ,çoğunlukla 25(OH) VitD3≤20 ng/ml vitamin D eksikliği olarak tanımlanmıştır (7,8).

Yetişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda düşük vitamin D düzeyleri ile artmış kanser, Tip 1 DM riski arasında bağlantı saptanmıştır (9,10). Pediatrik popülasyonda vitamin D eksikliği ile ilişkili morbidite nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır(Rikets hariç) . Pediatrik hasta grubunda D vitamini seviyelerinin düşük seyretmesi alerji ve alerjik astım yaygınlığının artışıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Kumar ve arkadaşları ise çocuklarda ve adölesanlarda D vitamini eksikliğinin, kardiyovasküler risk faktörleri olarak kabul gören hipertansiyon, düşük HDL seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (11,12).

Farklı sebep ve tanılar nedeni ile Çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalarda temel hedef ÇYBÜ'nde yatış sürelerini en aza indirmek, morbidite ve mortaliteyi en asgari seviyede tutmaktır. Yapılan literatür taramaları göstermektedir ki kritik hastalıkları sebebi ile ÇYBÜ yatırılarak takip edilen hasta grubunun gerek sağlıklı pediatrik popülasyon gerek ise diğer hasta guruplarına göre daha düşük D vitamini seviyeleri olduğu gösterilmiştir (8,13,14,15,16). ÇYBÜ'nde yatan kalp hastalığı olan çocuklarda düşük D vitamin seviyelerinin olduğu ancak bu durumun sağ kalımı ve ÇYBÜ yatış süresini etkilemediği sadece kardiyak cerrahi geçiren hasta grubunda erken postoperatif dönemde inotrop ihtiyacı ile olan ilişkisi gösterilmiştir (8). ÇYBÜ'lerine yatırılan kritik hasta çocuklarda D vitamini eksikliği tespit edildiği ve D vitamini eksikliğinin pediatrik mortalite risk skoru (PRISM-III) ve uzun yoğun bakım yatış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Madden ve arkadaşlarının çalışmasında

çocuk yoğun bakımünitesinde yatarak tedavi alan hastalarda D vitamini eksikliğinin daha yüksek oranda görüldüğünü, bu çocuklarda D vitamini düzeyinin belirlenmesi ve etkili replasman tedavi stratejilerinin uygulanması gerektiği belirtilmiştir (18).

Çalışmamızın amacı kritik hasta çocuklarda ÇYBÜ'ne yatış anında D vitamini eksikliğinin sıklığını ve hastalık tipi, şiddeti ve prognozla ilişkisini araştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamininin Tarihçesi

Bergamalı Galen ve Efesli Sorans tarafından çocuk kemik hastalıkları ilk olarak tariflenmiş olup antik Roma döneminde ise bu hastalıklardan korunma yolu olarak güneş altında bulunmak önerilirdi. (19)

17. yy da ise "İngiliz çocuk hastalığı" olarak bilinen rikets evden çıkmayan İngiliz çocuklarda görülmekteydi. ilk geniş kapsamlı bilgi veren kitap ise Glisson tarafından yazılan "Rachitides" adlı kitaptır (20). Riketsin önlenmesi ve tedavisi için güneş ışının etkisi Snadecki tarafından vurgulanmıştır (9). Palm tarafından rikets önlemek amacı ile güneş ışığından yararlanma ve güneş banyosu uygulamaları kullanılmış ve Huldshinsky ile UV ışınlarının tedavide kullanımı başlamıştır (21).

Şehir hayatının yaygınlaştığı endüstri devriminden sonra ise güneş göremeyen insanlarda rikets sıklığı artmış taşrada ise sadece beslenme problemi yaşayanlarda görülmüştür (19).

1918'de riketsin balık yağı kullanımı ile engellenebildiği gösterilmiş olup Mc Collum tarafından ise asıl etki gösteren maddenin D vitamini olduğu gösterilmiştir (9). Çalışmalar 1920 lerin sonlarında ise UV irradiasyonu yolu ile ergosterolden (provitamin D2), ergokalsiferole (vitamin D2 : 25(OH)Vit D2) dönüşümünün sağlanarak böylece besinlerin antirakitik özellik kazandığını gösterdi (9). Daha sonra vitamin D'nin 3 yapısı aydınlatıldı. Bitkisel kaynaklı D vitamini ergokalsiferol ve hayvansal kaynaklı olan ise kolekalsiferol (vitamin D3 : 25(OH)Vit D3) olarak adlandırılmaya başlandı.

Teknolojik devrim kabul edilen doksanlı yıllardan günümüze kadar gelen sürede ise nutrisyonel rikets tanısında tekrar bir artma saptandı. Rikets tanısındaki artmadan sorumlu tutulan risk faktörleri arasında teknolojik ve bilişim alanında ilerlemelerin doğal neticesi olarak 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.

2.2. D Vitamininin Özellikleri

D vitamini, UV ışınlarının etkisi ile 7 dehidrokolesterol'ün (provitamin D3) D3 vitaminine bir dizi reaksiyon ile oluşan bir hormon düzeleyicisidir. UV ışına uzun süre maruziyet durumunda bile tekrar provitamin haline dönüşür ve toksisite meydana gelmez (22,23).

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 olurlar, eşit biyolojik güce sahiptirler. D vitamini dört halka yapısı olmadığından gerçek anlamda steroid değildir ve insan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir (24,25,26).

2.3. D Vitamin Kaynağı ve Sentezi

Deride sentezlenen D3 vitaminine ek olarak ikinci kaynak olarak besinlerden alınan D2 vitamini ve D3 vitamini proksimal ince bağırsaktan emilir; 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, ancak normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir.(27) Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez, mevsimler, hava kirliliği düzeyi, ülkenin bulunduğu enlem, ışınların geliş açısı, güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, giyinme tipi, deriye sürülen koruyucu kremler (güneş kremi faktör düzeyi 15 veya üzerindeki kremlerin kullanılması güneş ışınlarının %99 oranında deriye ulaşmasını engellemektedir) gibi faktörlere bağlıdır (28, 29).

Provitamin D3 karaciğerde kolesterolden sentezlendikten sonra kan yolu ile derinin malpighi tabakasına gelir. 290-310 nm dalga boyundaki UVB etkisi ile (güneş ışınlarında bulunur) D3 vitaminine dönüştürülür (30). Deride UVB etkisi ile

provitamin D3 önce previtamin D'ye daha sonra vücut sıcaklığı ile D3 vitaminine dönüşür. 290-310 nm dalga boyundaki UVB ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünleri olan lumisterol ve takisterole dönüştürür. Bu mekanizma sayesinde güneşlenme D vitamini toksisitesine yol açmaz (31).

Deriden D vitamini sentezi için, cm^2 başına 18-20 MJ UVB ışını gerekmektedir; cm^2 başına 18-20 MJ UVB ışını düşmesi için en uygun zaman dilimi saat 11:00 ile 15:00 arasındadır (32,34). Anne D vitamini düzeyi normal bebeklerde yeterli D vitamini üretimi için, bez varken haftada 10 dakika giyinik olarak 30 dakika kadar güneş görmeleri yeterli olabilmektedir (35,36). Deriden D3 vitamini sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri melanin pigmentidir. Melanin pigmenti vitamin D3 sentezini sağlayan 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder (30). Kış aylarında hava şartlarından ötürü pencere camı arkasından güneşlenme yapılabilmektedir. 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 ($1,25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$) sayesinde gerçekleşir. Diğer steroid hormonlarında olduğu gibi doğrudan kısa ve hızlı etki edebildiği gibi nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) uzun süreli etkisini gösterebilir.

Genomik olmayan bu etki iyonların kalsiyum-klorür transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitesini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) etkinleştirerek gerçekleştirilmektedir.

D vitaminine yönelik yapılan genomik çalışmalarda aktif D vitamininin genomun düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmektedir. Aktif D vitamini hücre büyümesinin düzenlenmesi, DNA onarımı, farklılaşması, apoptozis, membran transportu, hücre metabolizması, adhezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almaktadır (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 ve D vitamini yetersizliğinin diyabet, koroner kalp hastalığı ve tüberküloz için hazırlayıcı risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (30,38,39).

VDR geninde oluşan değişiklikler sonucunda protein sentezi etkilenir ve sonuçta Ca metabolizması ve immünolojik fonksiyonların da etkilenmesi ile pek çok problem ortaya çıkabilir.

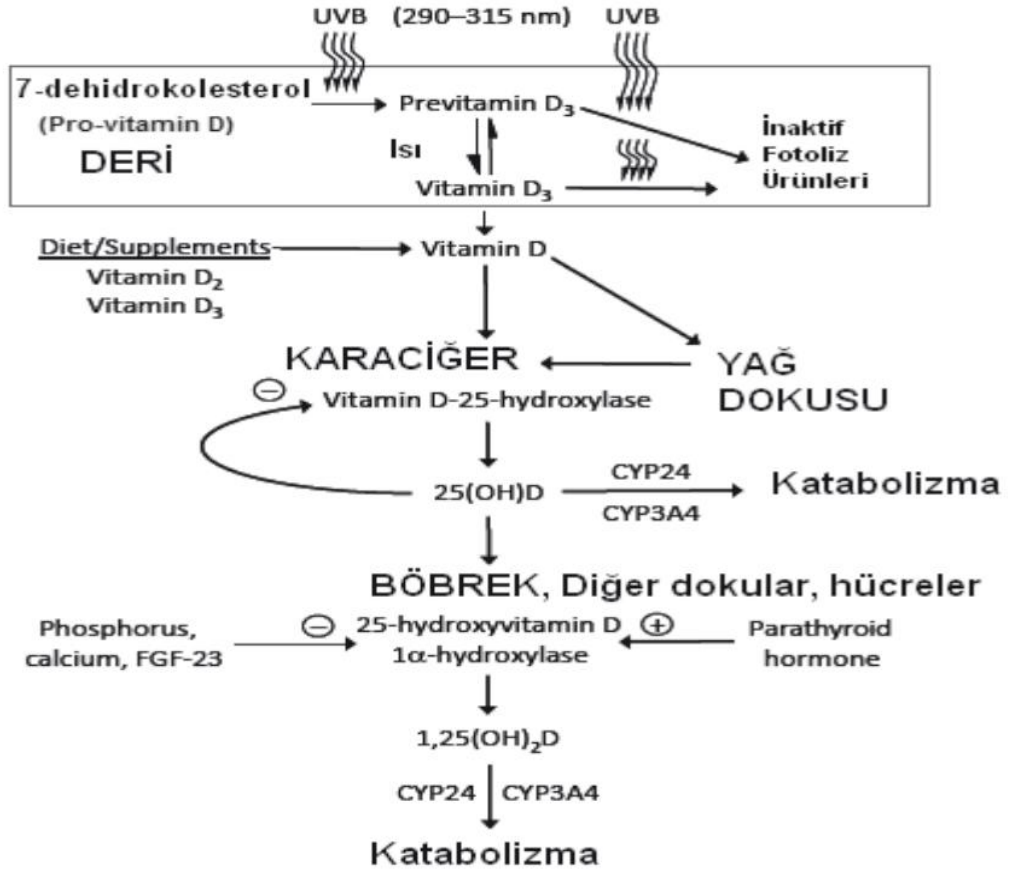
Aktif D vitamini, non-genomik etkisi ile MAP veya cAMP gibi ikincil habercileri aktifleştirerek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, barsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (37,40).

2.5. D Vitamini Metabolizması

Diyet ile alınan D vitamini ince bağırsağın proksimal kısmından emilerek duktus torasikus yolu ile dolaşıma girer. Bütün D vitamini şekilleri dolaşımda alfa globulin yapısındaki D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır; D vitamini beş katı kadar bulunur. DBP oluşabilecek D vitamini intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır (41).

Proaktif olan 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)Vit D, dolaşımdaki en önemli D vitamini formu ve D vitamini deposunun en güvenilir göstergesidir (42). 25(OH)Vit D böbreklerde hidroksilasyonla (1- α -hidroksilaz) 1,25(OH)₂Vit D₃'e dönüştürülür. Bu form D vitamininin en aktif şeklidir. Karaciğerde oluşan 25(OH)Vit D safra ile ince bağırsaklara atıldığında, ince barsaktan enterohepatik dolaşımla tekrar geri emilir.(43)

Steroid yapıda bir hormon olan D vitamininin böbrek, ince bağırsak, paratiroid bezler, kemikte osteoblastlar, pankreasta adacık hücreleri, beyin hücreleri ve epitelde reseptörleri bulunur ve D vitamini, hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlar. D vitamininin tümü 25(OH)Vit D'ye dönüştürülemez, yağ dokusu tarafından absorbe edilir (44).



Şekil 1: D Vitamini sentezi (Temel Çocuk Endokrinoloji kitabından uyarlanmıştır.)

1,25(OH)₂Vit D₃'ün sentezi böbrek dışında kemik, plasenta ve granümatöz dokularda da gerçekleşebilmektedir. Proksimal tubülüs hücrelerinde 1,25(OH)₂Vit D₃ sentezi, Parathormon (PTH) etkisi ile olur. PTH, hücre zarındaki adenilat siklaz enzimini aktive eder ve hücre içindeki cAMP artar. cAMP, özel bir protein kinazı aktive ederek 1- α -hidroksilaz enzim aktivesini artırır. 1,25(OH)₂Vit D₃'ün sentezi üzerine PTH ve Kalsitonin asıl etkiye sahip olup PTH ve kalsitoninle birlikte Ca ve fosfor (P) metabolizmasında önemli rol oynar. İnce barsaktan Ca'un aktif transportunu artırır. İnce bağırsak ve böbrekte P reabsorpsiyonunu uyarır (45,46,47). PTH ve Kalsitonin dışında büyüme hormonu, östrojen, gebelik, laktasyon, proksimal tubülden düşük seyreden Ca ve P seviyeleri olumlu etki ederken; kanda Ca ve P

yüksekliği, kanda 1,25(OH)2Vit D3 yüksekliği, stronsiyum, alüminyum, kurşun, kadmiyum ise 1,25(OH)2Vit D3'ün sentezi üzerine olumsuz etki göstermektedir.

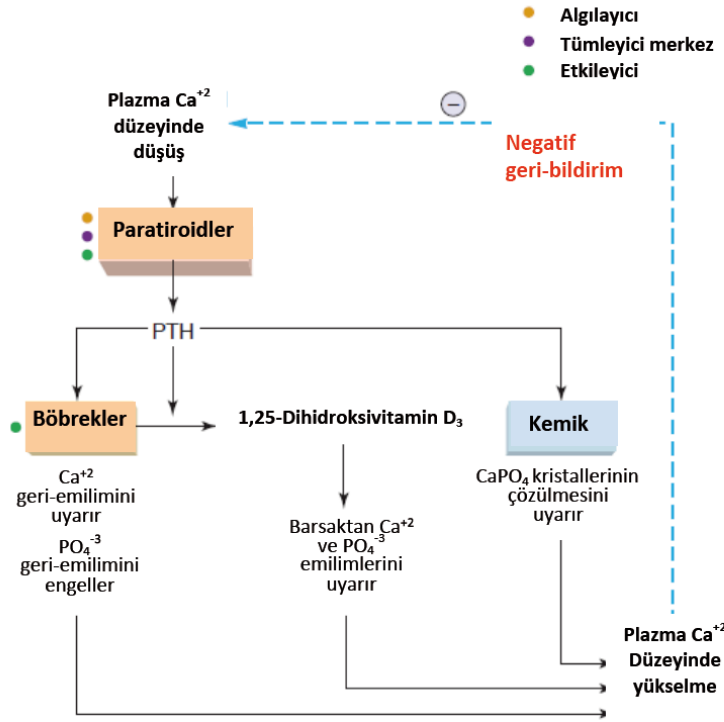
1,25(OH)2 VitD3'ün fonksiyonu Ca ile P'un barsaklardan emilmesini sağlamak ve PTH'un uyardığı osteoklastik kemik rezorbsiyonuna yardımcı olmaktır. Sentezlenip kana karışan 1,25(OH)2Vit D3 hedef doku (barsak, kemik, böbrek gibi) reseptörlerine bağlanır. 1,25(OH)2Vit D3'ün biyolojik etkisi, hedef organdaki sitozol reseptörüne bağlanması ile başlar (24). 1,25(OH)2Vit D3 reseptör kompleksi, hücre nükleusunda mRNA sentezi için DNA transkripsiyonunu uyarır ve hormonun biyolojik etkilerini oluşturan proteinlerin sentezini sağlar (43). 1,25(OH)2Vit D3 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 (48,49,50).

Barsak mukoza epiteline gelen 1,25(OH)2Vit D3 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.

1,25(OH)2Vit D3 kemikte osteoklast benzeri hücrelerin aktivitelerini arttırırken, osteoblast benzeri hücrelerin aktivitelerini baskılar (24). Osteoklastlar vitamin D reseptörü içermezler, ancak 1,25(OH)2Vit D3'ün kemik iliğinde kök hücreden osteoklast oluşumunda rol aldığına dair bazı deliller vardır (30). 1,25(OH)2Vit D3'ün Ca'un kemikten rezorbsiyonunu sağlayabilmesi için PTH varlığı gerekmektedir birlikte, PTH eksikliği durumlarında, farmakolojik dozlarda 1,25(OH)2Vit D3'ün kemik rezorbsiyonunu uyarabildiği gösterilmiştir.(24)

D vitamin eksikliği model alınan çalışmalarda 1,25(OH)2Vit D3 enjeksiyonundan yarım saat sonra barsak mukoza epitelidir fırçamsı kenarlarında ALP (alkalen fosfataz) ve Ca bağımlı ATP aktivitesinin artması sonucu Ca emiliminin ve böbrek tubülüs hücrelerinden P geri emiliminin arttığı ortaya konulmuştur (48). 1,25(OH)2Vit D3 azaldığında fosfatürinin artması, yükselen PTH düzeyi ile

açıklanır. 1,25(OH)2Vit D3'ün 24-hidroksilaz enzimini uyarıp, 1- α -hidroksilaz enzimini inhibe ederek renal vitamin D metabolizması üzerinde de etkili olur (24). 1,25(OH)2Vit D3 yapımı, 1- α -hidroksilaz feedback mekanizması ile kontrol edilir. 1,25(OH)2Vit D3 arttığında negatif feedback ile 25(OH)Vit D yapımı inhibe olur. PTH, böbrekte 1,25(OH)2Vit D3 yapımını etkileyen en önemli faktördür. Primer hiperparatiroidide 1,25(OH)2Vit D3 düzeyi artarken, hipoparatiroidide azalır.



Şekil 2: Plazma iyonize Ca konsantrasyonunun iç dengesi (Temel Çocuk Endokrinoloji kitabından uyarlanmıştır.)

Serum Ca ve P düzeyleri 1,25(OH)2Vit D3 yapımını etkiler. Serum Ca ve P düzeyleri normale döndüğünde böbrekte 1,25(OH)2Vit D3 inaktif metabolitlerine dönüşür (47). D vitamini eksikliğinde 1,25(OH)2Vit D3'ün sentezi en yüksek seviyededir. P, böbrekte 1- α -hidroksilaz aktivitesi üzerine etki eden faktörlerden bir diğeridir. P eksikliği sonucunda 1,25(OH)2Vit D3 düzeyindeki 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).

Böbrekte 24-hidroksilasyon sonucu üretilen 24,25(OH)₂Vit D₃ metabolitinin, osteoid dokuda Ca fosfat apatit kristallerinde çökmeye yol açarak serum Ca düzeyini düşürdüğü öngörülmektedir (51).

1,25,26(OH)₃Vit D ve 25,26(OH)Vit D'nin ise biyolojik aktivitelerinin olmadığı kabul edilmekle birlikte, çalışmalarda bu metabolitlerin, D vitamini toksisitesinden koruduğu varsayılmaktadır (52,53).

Ca barsaklar, P dengesi ise böbrekler tarafından düzenlenmektedir. Ca'un barsaklardan emilimi vitamin D'nin eksik olduğu durumlarda %10–15'e inerken, D vitamini seviyesinin normal olduğu durumlarda %80'lere kadar çıkabilmektedir. (54). 25(OH)Vit D düzeyi düşük ise, Ca'un barsaktan emilimi azalmakta ve hipokalsemiye sekonder hiperparatiroidizm oluşmaktadır. PTH, böbreklerde 1- α -hidroksilaz enziminin aktivitesini artırarak 1,25(OH)₂Vit D₃ düzeyini yükseltmektedir (55). 1,25(OH)₂Vit D₃ ve PTH, kemik dokudan Ca'u mobilize edilerek mineralizasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Sonuç olarak PTH'nun yükselmesine neden olan serum 25(OH)Vit D düzeyi önem kazanmaktadır. 25(OH)Vit D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür (52,53,54). Çocuklarda net bir eşik değer olmamakla birlikte, 25(OH)Vit D düzeyinin 11 ng/ml'nin altına düştüğünde organizmada PTH ve 1,25(OH)₂Vit D₃ düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir. Bu nedenle, 25(OH)Vit D düzeyi düşük olan ancak raşitizm bulguları olmayan çocuklarda PTH ve 1,25(OH)₂Vit D₃ düzeyi yüksek ölçülebilmektedir (33,36,58,59).

D vitamininin esas fonksiyonu bağırsaktan Ca emilimini ve osteoklast aktivitesini artırmak olmakla birlikte, makrofajlar, beyin, kolon, prostat, meme ve diğer bazı bölgelerde de 1,25(OH)₂Vit D₃ üretilme işlevleri vardır.

D vitamininin bir çok gen bölgesinin çalışmasını regüle edip hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol ettiği ve hücrelerde malign dönüşümü azalttığı düşünülmektedir (62). Ayrıca D vitamini eksikliği, dilate kardiyomyopati, kemik iliği fibrozisi ve pansitopeni veya hipokrom mikrositer anemi ile de ilişkilidir. D vitamini ve demir eksikliği birlikteliği sıktır (63,64). Bu hastalıklara ek olarak görülebilen diğer durumlar; immün işlevlerde bozukluk, hücrel farklılaşma ve çoğalmada gecikme ile Tip1 DM'tir (60,65,66). 1,25(OH)₂VitD₃ otoimmün

ensefalomyelit, multipl skleroz ve Tip1 DM'a karşı koruyucudur (66). D vitamini eksikliğinde hipertansiyon, enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar daha sık görülmekle birlikte ; Obezite ile birlikteliği ise sıktır. D vitamininin yağlı dokuda birikerek dolaşımdaki miktarının azaldığı düşünülmektedir (67).

2.6. D Vitamini Desteği

Ülkemizde tüm bebeklere yaşamın ilk yılında 400 IU/gün D vitamini verilmesi rutin bir uygulamadır . 2005 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı programı dahilinde bütün bebeklere günde 400 IU D vitamini (günde 3 damla D vit3 damla) verilmekte ve sağlık ocaklarından ücretsiz D vitamini dağıtımı yapılmaktadır (6,61,68). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) D vitamini düzeyini yeterli sınırlar içerisinde tutabilmek için tüm bebek, çocuk ve adölesanların, hayatın ilk birkaç gününde başlamak üzere 400 IU/gün D vitamini almasını önermektedir (6). D vitamin eksikliği bebeklik dönemi dışında , geç çocukluk ve adölesan gibi hızlı büyüme ve fizyolojik değişikliklerin olduğu dönemlerde de görülebilir. Genel olarak çocuk ve adölesanlar değerlendirildiğinde 400 IU/gün vitamin D alımının gerçekleşmediği görülmektedir. Bu nedenle AAP'nin tüm sağlıklı çocuk ve adölesanlara 400 IU/gün vitamin D desteği verilmesi önerisi tüm hekimlerce benimsenmelidir. Sonuç olarak, sağlıklı bebek, çocuk ve adölesanlarda vitamin D eksikliği ve raşitizmi engellemek için en az 400 IU/gün vitamin D alımı gerekmektedir (34).

Vitamin D eksikliğini önlemek için 400 IU/gün vitamin D alınmalıdır. 400 IU/gün vitamin D alımının tam olarak sağlanabilmesi için ;

. Anne sütü alan veya kısmen anne sütü alan tüm bebeklere 400 IU/gün D vitamin desteği hayatın ilk günlerinden başlanarak diyet ile tamamı karşılanabilinceye kadar devam edilmelidir (Tam sütün tüketimine bebek 1 yaşına gelinceye kadar başlanmamalıdır.). Anne sütü ile beslenmeyen bebekler ve günlük 1000 ml'de daha az vitamin D ile zenginleştirilmiş süt veya formül mama alan tüm süt çocukları 400 IU/gün D vitamini ile desteklenmelidir. D Vitamin ile

zenginleştirilmiş gıdalar tüketerek günlük 400 IU vitamin D alamayan çocuk ve adölesanlara 400 IU/gün destek verilmelidir.

.. Yapılan çalışmalar ve araştırmalar sonucunda bebek ve çocuklarda vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde tutulmalıdır.

... D vitamin eksikliği açısından risk altında olan (kronik yağ malabsorpsiyonu bulunan, kronik antikonvülsan ilaç kullanan v.b. gibi) hastalarda vitamin düzeyi belirli aralıklarla yapılan düzenli ölçümler ile değerlendirilmelidir.

.... Başta pediatristler olmak üzere çocuk hasta takibi yapan tüm hekimlerde tüm çocukların ve özellikle risk grubundakilerin uygun şekilde vitamin D desteği almaları konusunda daha dikkatli olmalıdır.

2.7. D Vitamini Seviyesi

D vitamininin seviyesinin belirlenmesinde belirteç olarak 1,25(OH)₂Vit D₃ ve 25(OH)vit D kullanılır, 25(OH)VitD'nin serumda yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olup vücut D vitamini düzeyi açısından doğru bir belirteçtir (9,69,70). 1,25(OH)₂Vit D₃ D vitamininin en aktif şeklidir yarılanma ömrü 25(OH)VitD₂ye göre oldukça kısadır (3-6 saat) , plazma düzeyi 16-65 pmol/L dur. Yarılanma ömrü bu denli düşük olduğundan D vitamin düzeyi değerlendirilmesi için ideal bir belirteç değildir.

Hastada bulunan D vitamin eksikliği durumunda Ca'un barsak emilimi azalmakta, iyonize Ca emilimi azalmakta ; buna bağlı olarak PTH sentezlenmekte ve kana karışmaktadır.PTH artışına sekonder olarak böbrek 1,25(OH)₂Vit D₃ yapımı artar; böylece böbrekten Ca geri emilimi ve kemikten Ca mobilizasyonu artar. Bu durum D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂Vit D₃ seviyeleri normal ya da artmış olmasına olanak verir (9,54,69).

D vitamini, PTH ve Ca arasındaki bu eşik değer ilişkisindeki asıl hedef PTH düzeyinde plato değerler oluşturan D vitamini düzeyidir (57).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı genelgede; genel bir görüş birliği olmasada çalışmalara dayanarak 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 olmalıdır (70), çocuk ve adölesanlarda vitamin D durumunu tanımlamak için aşağıdaki değerler önerilmiştir (7,8,17,18):

Vitamin D yeterliliği: 25(OH)Vit D3 \geq 30 ng/ml (\geq 75 nmol/L)

Vitamin D yetersizliği: 25(OH)Vit D3: 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L)

Vitamin D eksikliği: 25(OH) Vit D3 \leq 20 ng/ml (\leq 50 nmol/L)

2.8. D Vitamininin Organizmaya Etkileri

2.8.1. İntrauterin Dönemde D Vitamininin Etkileri

Aktif form olan 1,25(OH)₂Vit D₃ plasenta yoluyla fetüse geçmez ve Gebelik sırasında 2 kat kadar artmasından 1- α -hidroksilaz enzim aktivite artışı sorumludur ayrıca; 1,25(OH)₂Vit D₃, gebeliğin devamı açısından önemli olan implantasyon sonrası immün toleransta da rol almaktadır (72,73). Annede bulunan 25(OH)Vit D ise bebeğe geçebilmektedir ve genellikle annedeki düzeyine göre 4/5 oranındadır (71).

2.8.2. Yenidoğan Döneminde D Vitamininin Etkileri

Hipokalsemi gebelik bitiminde yenidoğana yansıyan ilk D vitamini yetersizliğidir ve annede meydana gelecek sekonder hiperparatiroidizm yenidoğan bebekte geçici hipoparatiroidiye ve hipokalsemiye yol açabilir (72). Gebelere D vitaminin verilmesi ile yenidoğan hipokalsemisi engellenebilir (73,74). Annede ve dolayısıyla anne sütünde yetersiz D vitamini bulunması durumunda yenidoğanda hızlıca rikets gelişir (75).

2.8.3. D Vitamininin Kemik Dokuya Etkileri

Diyetle alınan Ca ve P un ancak küçük miktarları D vitamin eksikliğinde emilebilmektedir, D vitaminin aktif formunun VDR le etkileşimi sonucunda Ca ve P un emilimi artmaktadır. D vitamininin iskelet mineralizasyon sürecinde direkt rol oynamadığı, serum Ca ve P düzeylerini artırarak kemik gelişim ve mineralizasyonunu desteklediği çalışmalarda gösterilmiştir (9,77). D Vitamini eksikliğinde iskelet sisteminde oluşabilecek klinik tablo Ca ve fosfat uygulaması ile düzeliş bulguların düzelmesi göstermektedir ki; mineralizasyon için vitamin D mutlak gerekmemektedir ancak; vitamin D kemik hücrelerinin aktivite telerinin düzenlenmesinde direkt rol oynar (80,81).

Osteblastik aktivitede tıpkı osteoklastik aktivite gibi vitamin D ile etkilenmekte endokrin etkisine ek olarak otokrin ve parakrin etkiside bulunmaktadır (82,83,84,85).1,25(OH)₂Vit D₃'ün osteoblast gen transkripsiyonu, proliferasyonu, farklılaşması ve mineralizasyonu düzenlediği, büyüme plağı kondrositlerinin 1,25(OH)₂Vit D₃ ve 24,25(OH)₂Vit D₃'ye direkt fakat kademeli yanıt verdiği gösterilmiştir (86,87,88,89).

D vitamininin tüm organizmayı etkilemesi yönünden yaşam boyu önemi bulunmaktadır ancak ; anabolizmanın hızlı olduğu bebeklik yada ergenlik döneminde oluşabilecek D vitamini eksikliği yada buna sekonder olarak ortaya çıkan Ca ve P eksikliği büyüme plağını olumsuz etkilemektedir. D vitamininin büyüme çağındaki bir çocukta düşüklüğü ve buna bağlı olarak Ca ve/veya P eksikliği durumunda epifizyel plağın bozuk mineralizasyonu ve deformasyonu ile kendini gösteren, birlikte kemik dokunun genel olarak mineral içeriğinin azaldığı bir metabolik kemik hastalığı olan Rikets bu dönemde görülür (88).

Ülkemizde riketse yol açan en önemli neden D vitamini eksikliğidir.

Rikets olgularında saptanan fizik muayene bulguları;

Kas ve iskelet sistemi : Hipotoni, lumbal lordoz, proksimal myopati, ördek yürüyüşü, kemiklerde hassasiyet, kraniotabes, el bileği ve dizlerde genişleme,

kırık, frontal belirginleşme, harrison oluğu, kifoza, kalça deformitesi, boy kısalığı, büyüme geriliği.

Dişler: Çürük, enamel bozuklukları, erüpsiyon gecikmesi.

Sinir Sistemi: Huzursuzluk, tetani, nöbet, mental değişiklikler, bazal ganglion kalsifikasyonu.

Dolaşım Sistemi: Uzamış QT, aritmi, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, hipotansiyon.

Diğer: Papil ödemi, lentiküler katarakt, intestinal emilim bozukluğu, deri değişiklikleri, eklem kontraktürleri, vertebral ligament kalsifikasyonu.

Rikets olgularında saptanan biyokimyasal veriler ise aşağıya belirtildiği şekildedir;

EVRE	Ca ⁺	P	ALP	PTH	25(OH)VitD	1,25(OH) ₂ VitD ₃
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 Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

D vitaminin immün regülasyondaki rolü gün geçtikçe aydınlatılmaktadır. 1 α -hidroksilasyon bir çok organda immün sistem hücrelerinde gerçekleşir. 25(OH)Vit D, parakrin etkiyle immün cevabı düzenlemesinin yanında ayrıca monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dahil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer VDR'lere bağlanır (82).

D Vitamini doğal immüneyi hem baskılar hemde aktifler. Kalsitriol TLR2 ve TLR4'un ekspresyonunu inhibe eder, bunun sonucunda; proenflamatuar sitokinlerden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimini azalır. TLR immün cevabın erken inflamatuvar cevabının başlamasında önemlidir. Vitamin D immüneye hücrelerinin fonksiyonlarının inhibe edilemesinin yanında kazanılmış immün cevabı da azaltır ve antimikrobiyal peptid (AMP) sentezini uyarır.

İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptid-18 (hCAP-18), nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir ve VDR bağlama bölgesi içerir. Aktif D vitamini insan monosit, nötrofil, keratinosit ve ayrıca solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu arttırır. Vitamin D'nin AMP üretimini arttırması vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmaktadır (83).

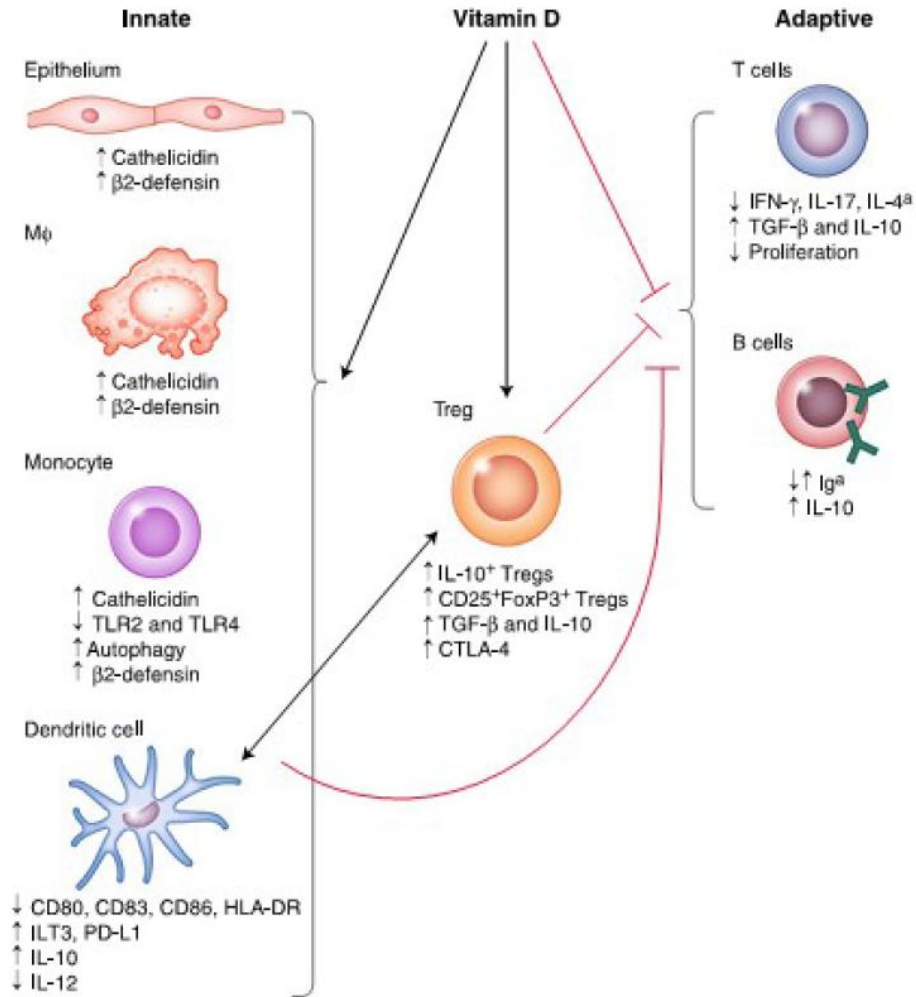
2.8.4.1 D Vitamininin T lenfosit Hücre Fonksiyonlarına Etkisi

D vitamini doğal immün sistemi etkilemesinin yanında T lenfosit fonksiyonlarında direkt etkileyerek düzenler. Aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etmesinin yanında TH1 sitokinlerden interferon- γ (IFN- γ) yapımını ve IL-2 yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Birbirinden farklı bir çok çalışmada ise aktif D vitamininin IL-4, IL-5 ,IL-10 ve IL-13 üretimini gerek arttırdığı gerek azalttığı gerekse değıştirmediğı yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Yine Aktif D vitamininin Th2 cevabı açısından da benzer sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. İn vitro çalışmalarda Aktif D vitamini'nin alerjik immün cevabı başlatabileceğı ileri sürülmüştür (82,83). D vitamininin Th1 hücreleri direkt inhibe ettiği ve dengeyi Th2 yönünde bozduğı belirtilmiştir. Bu etkileriyle vitamin D'nin enflamasyon ve doku hasarı üzerine etkileri açıklanmıştır (83).

2.8.4.2 D Vitamininin T Regülatör Hücre Fonksiyonlarına Etkisi

Aktif D vitamini dentritik hücrelerde antijen sunan yüzey moleküllerinin ve ko-stimulatör moleküllerin yüzey ekspresyonu azaltarak ; dentritik hücrelerin (DC) tam olgunlaşmasını engeller. Sitokinlerden antiinflamatuvar IL-10 üretimi artarken, proinflamatuvar sitokin olan IL-12nin üretimi azalır.

Kalsitriol ile etkileşen DC'ler T hücre proliferasyonunu uyaramaz. Kalsitriol verilmiş DC sonrasında CD4+CD25- T hücreleri ile kültüre edilirse süpresif aktivitesi olan CD4+FoxP3+Treg hücreler indüklenir. Bu nedenle kalsitriol verilmiş DC tolerojenik olarak tanımlanır. Kalsitriol aynı zamanda CD4+T hücrelerine direkt etki ederek IL-10 sekrete eden CD4+ Treg hücre popülasyonunu artırır(82).



Şekil 3 : D Vitamininin immün sisteme etkisi (157)

2.8.5. D Vitamininin Antineoplastik Etkileri

D vitamini ile kanser ilişkisine dair çalışmalar son yıllarda oldukça fazla sayıdadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yapılan bir çalışmada D vitamini ile kanser ilişkisi araştırılmış Kuzey Amerika'da kansere bağlı mortalitenin , güney ve batı bölgelerine göre iki kat daha fazla olduğu ve cildin uzun süre güneşe maruz kalması ile kansere bağlı mortalitenin azalabileceği gösterilmiştir, yine kansere bağlı mortalitenin yıllık güneşli gün miktarı yüksek olan ekvator bölgelerinden daha az güneşli güne sahip kuzey bölgelerine yaklaştıkça arttığı gösterilmiştir. (31,94).

D vitamininin antiinflamatuvar ve antiangiogenik etkileri bulunmakta ve invazyon ve metastazı bu etkileri ile sağladığı düşünülmektedir (96). Bazı çalışmalar D vitaminin biyolojik aktif formunun tümör hücrelerinde büyümeyi durdurma , diferansiasyona yönlendirme ve apoptozu uyarıcı etkileri olduğu da göstermiştir , lösemi, kolon, meme, prostat gibi dokuları içeren birçok malignitede antineoplastik etkisi kanıtlanmıştır.(95).

2.8.6. D Vitamininin Obeziteyle İlişkisi

D vitamin düzeyindeki azalma glukoz metabolizmasını bozarak obezite açısından risk oluşturmaktadır (99,100).

Düşük D vitamini düzeyi ile obezite (yüksek beden kitle indeksi) arasında direkt ilişki saptanmış bunun ana sebebi olarak adipoz dokuda bulunan VDR gösterilmiştir (99).

Obezite ile D vitamin eksikliği genellikle bir arada görülmektedir, Tip 2 DM için de obezite ana belirleyicidir. Tip 2 DM' u engellemek için D vitamin desteği tek başına yeterli olmasa da risk faktörleri ortadan kaldırılarak ve D vitamin desteği ile kısmende olsa engellenebilir (109,110).

2.8.7.D Vitaminin DM ile ilişkisi

2.8.7.1 D Vitaminin Tip 1 DM ile İlişkisi

Pankreasın beta hücresinin destrüksiyonundan bir çok efektör mekanizma sorumlu tutulmaktadır.Bunlar;

1)CD8 T lenfositler ve makrofajlar üzerinden IL-12 bağımlı olarak Th-1 farklılaşması ve böylece pro inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu,

2) Th-1 hücre aktivasyonu ve spesifik hücrel otoantijenler yolu ile otoreaktif T hücre klonlarının ortaya çıkması ve böylece periferik hücrelere karşı self tolerans kaybılması,

3) IL-12 sentezinin artması ve süpresör mekanizmaların yetersizliği (21,22).

Aktif vitamin D ve analoglarının in vivo olarak IL-12 ve Th-1 hakimiyetini engellediği, CD4/CD25 ve fox P3 regülatuar T hücre sayılarını arttırdığı ve böylece diyabetin kontrolünde fayda sağladığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, insanlarda vitamin D otoimmün hastalık gelişimini irdeleyen ileriye dönük randomize kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamini yetersizliğinin insülin salınımını inhibe ettiğinin saptanmasının ile yapılan daha ciddi çalışmalarda, pankreasın Beta hücrelerinde ve pankreas ile ilgili bazı immünite hücrelerinde (insülin salınımının ana hücreleri) VDR ve DBP bulunduğu ortaya koyarak diyabet ile olan ilişki daha net gösterilebilmiştir. Bu durum kuzey ülkelerinde Tip 1 DM insidansının daha yüksek olmasını açıklamaktadır (101,102,103). 1,25(OH)2Vit D3 ise gerek Beta hücrelerini koruyarak gerekse insülin duyarlılığını sağlayarak otoimmün diyabete karşı koruyucu etki sağlar (103).

2000 IU D vitamini desteği verilen süt çocuklarında yapılan bir çalışmada Tip 1 DM görülme sıklığında net azalma saptanmıştır (104,108) . Yaşamın ilk yılında D vitamininden zengin balık yağı ile beslenenlerde yapılan çalışmalarda Tip 1 DM görülme sıklığının azaldığı belirtilmiştir (105,106). Concernedaction on the

Epidemiology and Prevention of Diabetes (Diyabet Epidemiyolojisi ve Preventasyon) çalışmasında yaşamın ilk yılında D vitamini desteği verilen çocuklarda Tip 1 DM görüme sıklığı 1/3 oranında (%33) azalmıştır (107). Süt çocukluğu döneminde yapılan bir diğer çalışmada doz-cevap etkisi de gösterilmiş, yüksek doz D vitamini desteğinin daha düşük Tip 1 DM görülme sıklığı ile bağlantılı olduğuna işaret edilmiştir (108).

2.8.7.2 D Vitamininin Tip 2 DM ile İlişkisi

Framingham Offspring çalışmasında, 25(OH)Vit D düzeyi en yüksek çeyrekte olan hastalar, 25(OH)Vit D düzeyi en düşük çeyrekte olan hastalara göre karşılaştırıldığında, Tip 2 DM insidansında % 40 azalma tespit edilmiştir. Ayrıca en yüksek seviyede vitamin D değerleri olan hastaların açlık glukoz seviyeleri anlamlı derecede düşük ve insülin rezistansı daha az oranda saptanmıştır (88). Büyüme çağındaki obez Afriko-Amerikan gençler üzerinde yapılan bir çalışmada, 25(OH)Vit D düzeyi 15 ng/mL'nin altında olanlarda, oral glukoz testinde insülin seviyesinin artarak insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (89).

Finlandiya' da erkekler üzerinde yapılan benzer bir çalışmada, 25(OH)Vit D düzeyi en yüksek çeyrekte bulunan kişilerde, Tip 2 DM insidansında anlamlı derecede azalma tespit edilmiş. Bu ilişkinin, çok değişkenli analizlerle obezite için düzenlemeler yapıldıktan sonra da devam ettiği saptanmıştır (91).

Prospektif çalışmalarda, vitamin D tedavisi ile Tip 2 DM insidansının azaldığı gösterilmiştir. Nurse's Health çalışmasında, günlük en az 800 IU vitamin D alanların, günlük 200 IU alanlara oranla Tip 2 DM insidansının % 33 azaldığı saptanmıştır (90).

İngiltere'de yapılan diğer bir çalışmada, 25(OH)Vit D düzeyi ile insülin rezistansı ve Tip 2 DM gelişimi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (92).

Tip 2 DM'un kronik mikrovasküler komplikasyonlarının, vitamin D eksikliği zile ilişkili olabileceği düşünülmektedir

NHANES çalışmasında, diyabetik nefropatinin vitamin D yetersizliği olanlarda % 79, vitamin D eksikliği olanlarda ise % 85 oranında diyabetik nefropatinin arttığı gösterilmiştir. Bu ilişki ırk, cinsiyet, hipertansiyon, kolesterol seviyesi, sigara, renin-angiotensin sistemini bloke eden ilaçları kullananlara göre düzenlemeler yapılmasından sonra da devam ettiği görülmüştür (97). Bu çalışmada 25(OH)Vit D düzeyi ile HbA1c düzeyi arasında ters bir ilişki saptanmıştır (93).

Diyabetik nefropatisi olanlarda 1,25(OH)₂Vit D düzeyi ile diyabetik retinopati arasında ters bir ilişki saptanmış olmakla birlikte, diyabetik retinopati ile vitamin D düzeyi arasında bağımsız bir ilişki saptanmamıştır. Yine vitamin D tedavisi ile diyabetik nöropati ağrısının azaldığı saptanmış olsa da, diyabetik nöropati ile vitamin D eksikliği arasında direkt bir ilişki saptanmamıştır (98).

2.8.8 D Vitaminin Otoimmün Hastalıklar Üzerine Olan Etkisi

1,25(OH)₂Vit D nükleer reseptöre ulaşır, aktive olması sonrasında, monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma olur ve bu da makrofajların T lenfositlerine antijen sunumunu azaltır. Aynı zamanda hem B lenfositlerinden immünglobulin sentezi hem de antijen sunan dentritik hücrelerinin matürasyonu baskılanır. Böylece gecikmiş sensitivite reaksiyonları 1,25(OH)₂Vit D tarafından inhibe edilir. Vitamin D reseptörünün aktivasyonu, aktive olmuş lenfositlerin üzerinde antiproliferatif etkiye neden olur ve doğal öldürücü lenfositlerin oluşumunu ve fonksiyonlarını baskılar (105-106).

Vitamin D eksikliğinde, enflamatuvar süreç reaktifte olduğundan, otoimmün hastalıklar için risk artmış olur. 1,25(OH)₂Vit D ile Th1 ilişkili enflamatuvar cevabın baskılanması, Th1 ilişkili otoimmün hastalıkları önlemedeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır (107). Vitamin D eksikliği ile ilişkili otoimmün hastalıklar multipl skleroz , romatoid artrit, crohn hastalığı ve tip1 diyabeti içerir. Buna ek olarak, vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfizmlerin ise Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (108-111)

2.8.9 D Vitaminin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

Vitamin D eksikliği, insülin rezistansı, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon, enflamasyon ve sol ventriküler hipertrofi gibi kardiyak risklerle ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde vitamin D eksikliği, konjestif kalp yetersizliğinin insidansında ve kalp yetersizliği mortalitesinde artışla da ilişkilidir (112).

Vitamin D eksikliği sonucu oluşan primer veya sekonder hiperparatiroidizm, insülin rezistansı, enflamasyon, artmış karotid intima-media kalınlığı ve kardiyak olaylar ile bağlantılıdır (113). NHANES çalışmasında, vitamin D düzeyinin <18 ng/mL olması, kardiyak olaylarda % 40 artış ile ilişkilendirilmiştir. Vitamin D düzeyi <15ng/mL olan kişiler, >5ng/mL olan kişilerle karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalıklarda %53 artış saptanmıştır. Vitamin D düzeyi <10ng/mL olan kişilerde ise bu oranın % 80'ne yükseldiği gösterilmiştir (114).

Hipertansiyon ile vitamin D eksikliğinin beraber görüldüğü durumlarda, vitamin D eksikliğinin düzeltilmesiyle kan basıncı düzeylerinde düzelmeler saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeylerinin artmasıyla, sistolik kan basıncında ortalama 6 mm Hg düşüş saptanmıştır (115). İskoçya'da kış mevsiminin sonunda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, vitamin D eksikliği olan hastalardan oluşan bir gruba 100,000 IU tek doz vitamin D, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında, tek doz vitamin D tedavisi alan grupta, sistolik kan basıncında ortalama 14 mm Hg düşüş saptanmıştır (116).

Vitamin D eksikliğinin aynı zamanda kalp yetersizliği ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Koroner anjiyografi yapılan 3299 hasta, prospektif olarak yedi yıl süreyle takip edilmiş, bakılan ilk vitamin D düzeyi düşüklüğünün, hem kalp yetersizliği hem de ani kardiyak ölüm riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. NHANES çalışmasında, vitamin D düzeyi normal olan kişilere göre, vitamin D yetersizliği saptananlarda kalp yetersizliğinden ölümlerde 2 kat, vitamin D eksikliği olanlarda ise 3,4 kat artış saptanmıştır (139).

2.9. D Vitamini Profilaksisi, Rikets Tedavisi ve Stoss Terapi

Fizyolojik olarak D vitamini eksikliğinin giderilmesinin en doğal yolu yeterli güneş ışığı ile temastır. Bebeklerin yalnızca bez vaken haftalık 30 dakika, giyinik iken haftada en az iki saat güneş ışığı ile teması , gebelerde ise haftada en az 3defa 20'ser dakikalık periyotlarda ellerininin ve yüzlerinin güneş ışığı ile teması önerilmektedir (35).

Günlük D vitamin desteği ile ilgili net görüşbirliği sağlanamasa da süreç içinde 400 IU (bir tatlı kaşığı balık yağındaki D vitamini miktarı) olduğu kabul edilmiştir. En son AAP'nin önerdiği doz; günlük 200 IU D vitamindir,Kanada' da ise anne sütü alan bütün bebeklere yazın 400 IU, kışın 800 IU D vitamini desteği önerilmektedir (118,119). İngiltere ise çocukları risk gruplarına göre değerlendirilmekte, riskli gruplara (Asya kökenli çocuklar) 5 yıl, normal gruplara ise 3 yıl D vitamini desteği önerilmektedir (120). Avrupa ülkelerinde belirli farklılıklar olup (Romanya'da 400 IU, Bulgaristan'da 800 IU, Orta Avrupa Ülkeleri'nde yüksek doz D vitamininin aralıklı uygulanması gibi...) ülkemizde de bütün yenidoğan bebeklere ilk ay içinde günlük 400 IU D vitamini başlanması konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Orta Avrupa Ülkeleri'nde 600 000 IU'lık yüksek doz D vitamininin aralıklı uygulanmasını içeren bir çalışmada serum 25(OH)Vit D3 düzeylerinin uygulamayı izleyen iki hafta içinde toksisite sınırı kabul edilen 120 nmol/L'nin üzerine çıktığı ve hiperkalsemi görüldüğü bildirilmiştir (121).

100-200 bin IU gibi dozların kullanıldığı bir çalışmada, D vitamini düzeylerinin normal sınırlarda olduğu, hiperkalsemi riskinin ise azalmakla birlikte devam ettiği devam ettiği gösterilmiştir (122).

Laurence Finberg; Stoss tedavisinin 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. Finber'in verilerine göre hastaların hiçbirinde hipokalsemi ve hiperkalsemi gelişmemiş; 4-7 gün sonra biyokimyasal 10-14 gün sonra radyolojik iyileşme izlenmiştir (30).

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

Prematüre hastalarda, yağ dokusunun azlığı nedeniyle serum vitamin D3 düzeyleri normal bile olsa; hastalarda D vitamin depoları yetersiz olduğundan varlığı nedeni ile D vitamini desteği daha çok önem kazanır. Prematüre hastalarda antiepileptik (özellikle difenilhidantoin) ilaçlar da D vitamini eksikliğine yol açabilir. Kemik gelişimini olumsuz etkileyen steroid ve kemoterapötikler gibi ilaçlar ile birlikte mutlaka D vitamini desteği verilmelidir (123).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne Mart 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında yatırılan 1 ay- 17 yaş çocuk hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Raşitizmi olan hastalar, postoperatif kardiyak hastalar, yeterli dosya verisi olmayan hastalar ve ÇYBÜ'nde 24 saatten daha kısa süre kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşı (ay olarak), cinsiyeti, yatış tanıları, altta yatan hastalıkları, inotrop/vazopressör ihtiyacı, sepsis varlığı, yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilatör gün sayısı kaydedildi. Hastaların ilk 24 saatteki verilerine göre hesaplanmış olan pediatric risk of mortality skoru (PRISM), başvuru anında çalışılmış olan 25(OH)Vit D düzeyi, serum kalsiyum (albumine göre düzeltilmiş), fosfor, magnezyum, iyonize kalsiyum ve alkalen fosfataz düzeyleri kaydedildi.

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)Vit D3, Ca, P, ALP, magnezyum (Mg) ve iyonize Ca değerleri kaydedildi.

25(OH)Vit D3 düzeyi Abbott Architect 2000 cihazında chemiluminescence yöntemi ile ölçüldü. Kan 25(OH)Vit D3 düzeyi ≤ 20 ng/mL olanlar D vitamini eksikliği olarak tanımlandı (7,8,17,18,). Hastalar kan 25(OH)Vit D3 düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. 25(OH)VitD3 seviyesi düşük olan (≤ 20 ng/mL) 54 hasta 'Grup-1', düşük olmayan (>20 ng/mL) 43 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 ısısı > 38 °C ya da < 36 °C • Kalp hızı > 90 vuru/dakika • Solunum hızı > 20 /dakika ya da PaCO₂ < 32 mmHg • Lökosit sayısı $> 12.000/mm^3$ ya da $< 4000/mm^3$ 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 16/05/2018 tarihinde, B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/68 sayılı etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kuruluna sunuldu ve kurul onayı alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri incelenmiştir. Çalışma 52 kız (%53,6), 45 erkek (%46,4) olmak üzere toplam 97 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $58,2 \pm 59,1$ ay, ortalama kilosu $18,7 \pm 15,7$ kg, ortalama boyu $98,0 \pm 32,4$ cm, ortalama BMI değeri $16,6 \pm 3,7$ 'dir (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi

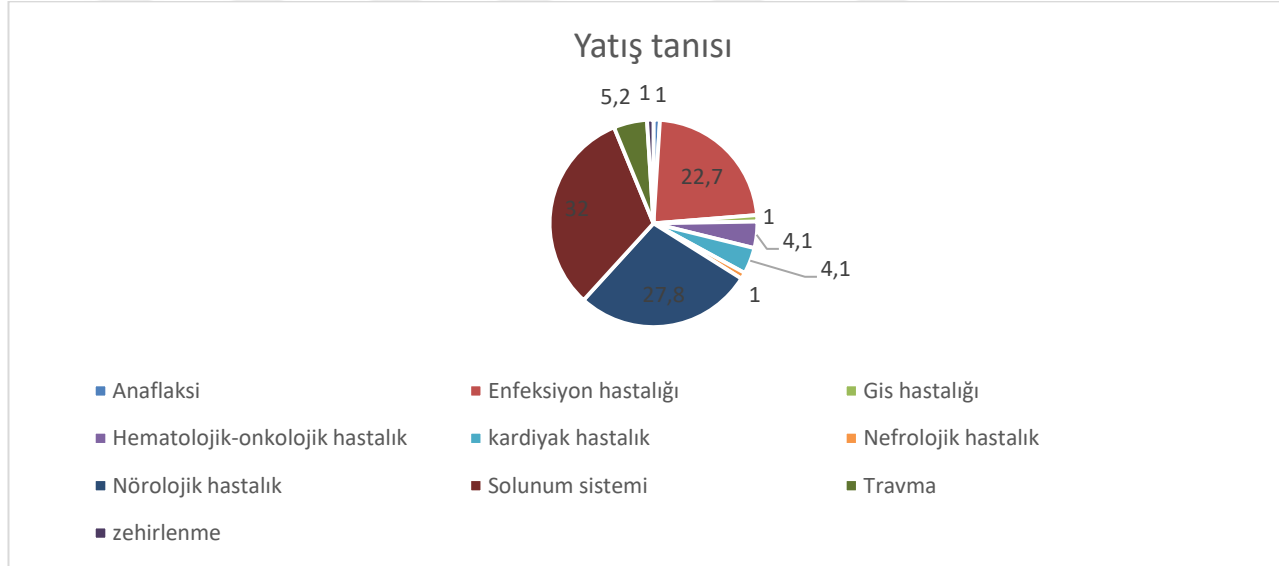
		Ortalama	\pm SS	(Min-	Mak)
Cinsiyet*	Kız	52,0		(53,6)	
	Erkek	45,0		(46,4)	
Yaş (ay)		58,2	$\pm 59,1$	(1,5-	214,0)
Kilo (kg)		18,7	$\pm 15,7$	(2,4-	75,0)
Boy (cm)		98,0	$\pm 32,4$	(52,0-	180,0)
BMI		16,6	$\pm 3,7$	(7,7-	28,0)

SS: standart sapma

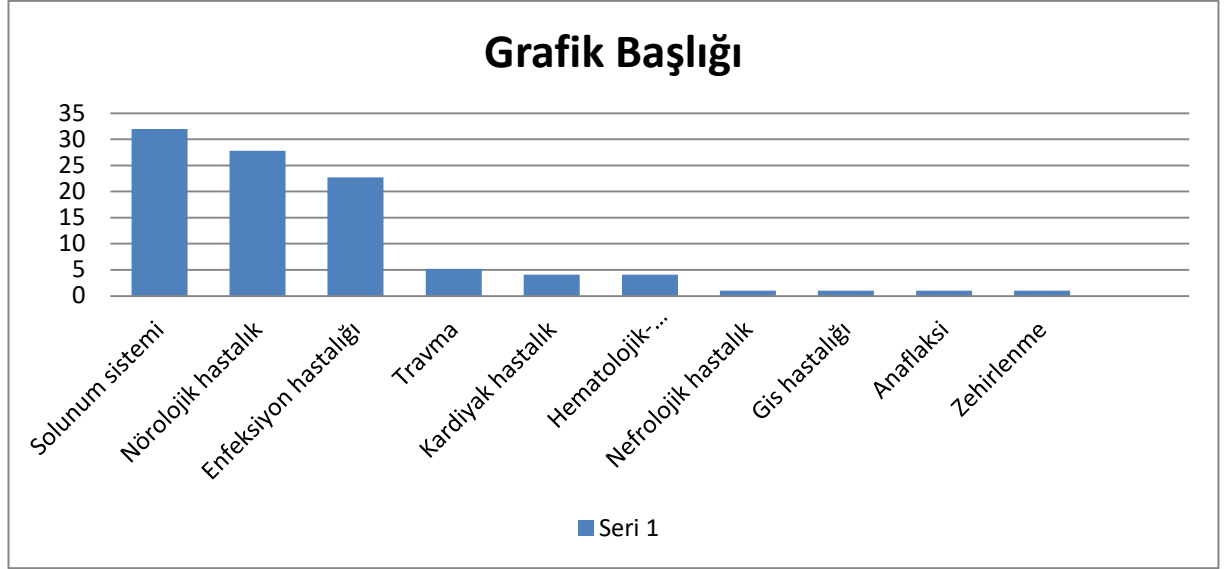
Çalışmaya alınan hastaların yatış tanıları incelendiğinde, sırasıyla en sık solunum yetmezliği (%32), nörolojik hastalık (%27,8) ve enfeksiyon hastalıkları (%22,7) nedeniyle yatışların olduğu gözlenmiştir. Detaylı inceleme Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların yatış tanılarının değerlendirilmesi

		N	(%)
Yatış tanıları	Solunum sistemi	31	(32,0)
	Nörolojik hastalık	27	(27,8)
	Enfeksiyon hastalığı	22	(22,7)
	Travma	5	(5,2)
	Kardiyak hastalık	4	(4,1)
	Hematolojik-onkolojik hastalık	4	(4,1)
	Nefrolojik hastalık	1	(1,0)
	GİS hastalığı	1	(1,0)
	Anaflaksi	1	(1,0)
	Zehirlenme	1	(1,0)



Şekil 4: Yatış tanısının dağılımı (Dairesel)

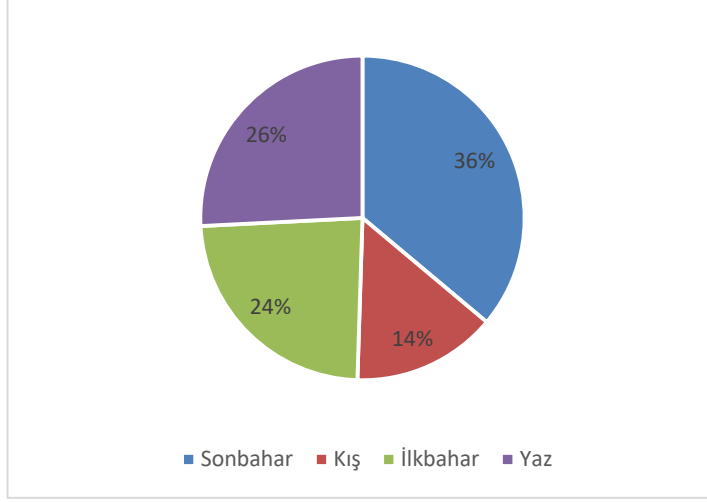


Şekil 5: Yatış tanılarının dağılımı (sütunsal)

Çalışmaya alınan hastalar mevsimsel olarak değerlendirildi. En sık yatışın sonbahar mevsiminde olduğu (%36,1) bunu sırasıyla yaz (%25,8), ilkbahar (23,7) ve kış (%14,4) mevsimlerinin izlediği gözlemlenmiştir. D vitamini desteği olanların oranı %37,1'dir (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların yatış mevsimi ve D vitamini desteği ile ilişkisinin incelenmesi

		n	%
Yatış mevsimi	Sonbahar	35,0	(36,1)
	Kış	14,0	(14,4)
	İlkbahar	23,0	(23,7)
	Yaz	25,0	(25,8)
D vitamini desteği	Yok	61,0	(62,9)
	Var	36,0	(37,1)

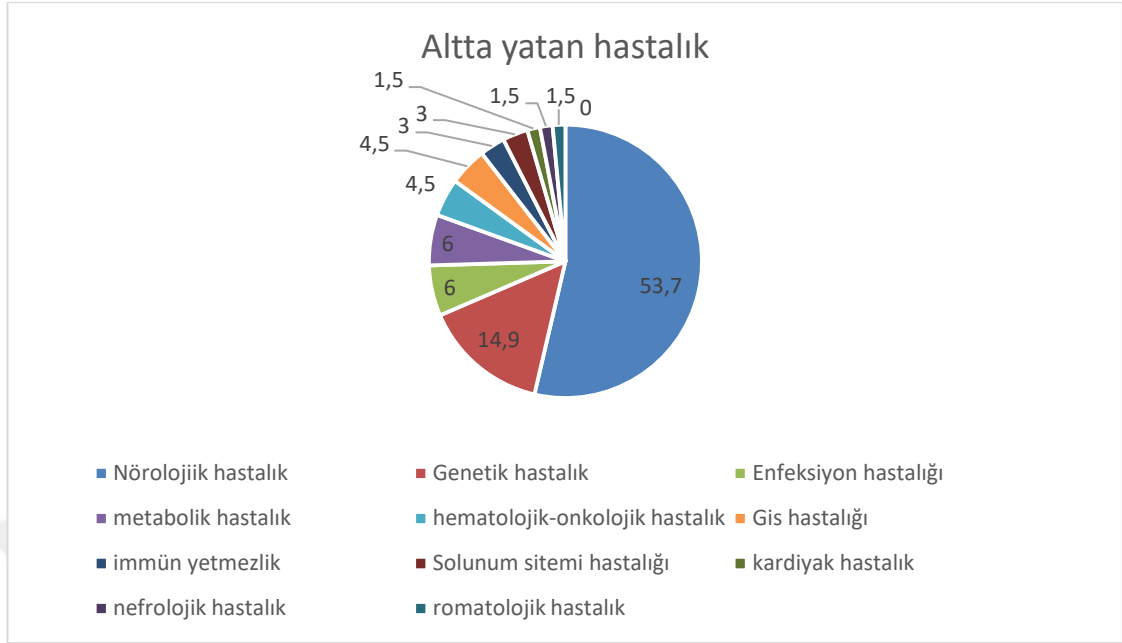


Şekil 6: Yatış mevsimlerinin dağılımı

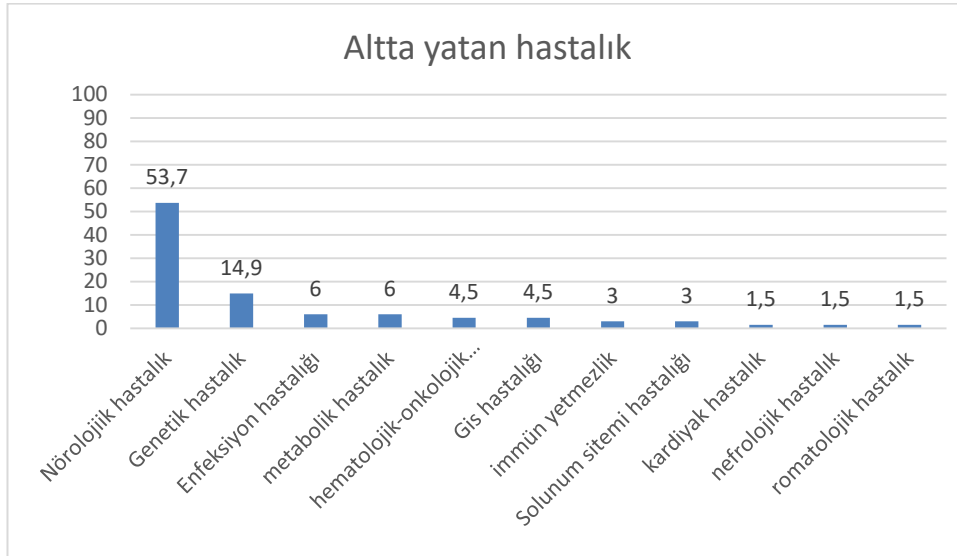
Çalışmaya alınan hastalar altta yatan hastalıklarına göre değerlendirildiğinde; 1.sırada nörolojik hastalıklar (%53,7), 2. sırada genetik hastalıklar (%14,9) ve bunu enfeksiyon hastalıkları (%6) ve metabolik hastalıkların (%6) izlediği görüldü. Detaylı incelemeler Tablo 4’de sunulmaktadır.

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların altta yatan hastalık dağılımının incelenmesi

	n	(%)
Altta yatan hastalık	Nörolojik hastalıklar	36 (53,7)
	Genetik hastalık	10 (14,9)
	Enfeksiyon hastalığı	4 (6,0)
	Metabolik hastalık	4 (6,0)
	Hematolojik onkolojik hastalık	3 (4,5)
	GİS hastalığı	3 (4,5)
	İmmün yetmezlik	2 (3,0)
	Solunum sistemi hastalığı	2 (3,0)
	Kardiyak hastalık	1 (1,5)
	Nefrolojik hastalık	1 (1,5)
	Romatolojik hastalık	1 (1,5)



Şekil 7: Altta yatan hastalığın dağılımı (Dairesel)



Şekil 8: Altta yatan hastalığın dağılımı (Sütunsal)

Çalışmaya alınan hastaların ortalama prism skoru değeri 13,9±9,1, ortalama düzeltilmiş CA değeri 9,1±0,7 mg/dl, İyon CA değeri 1,2±0,1 (mmol/l), P değeri 4,3±1,1 mg/dl saptandı. ALP değeri 158,2±73,8 U/L, Mg değeri 2,0±0,3 mg/dL, D Vitamini 20,3±10,9 ng/ml 'dir (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların prism skoru ve laboratuvar değerlerinin incelenmesi

	Ortalama±SS	(Min-	Mak)
PRISM	13,9 ±9,1	(1,0-	38,0)
CA (mg/dl)	9,1 ±0,7	(7,2-	11,3)
İyon CA (MMOI/L)	1,2 ±0,1	(0,9-	1,5)
P (mg/dl)	4,3 ±1,1	(1,2-	6,7)
ALP (U/L)	158,2 ±73,8	(43,0-	476,0)
Mg (mg/dL)	2,0 ±0,3	(1,4-	2,8)
D Vitamini(ng/ml)	20,3 ±10,9	(4,1-	53,0)

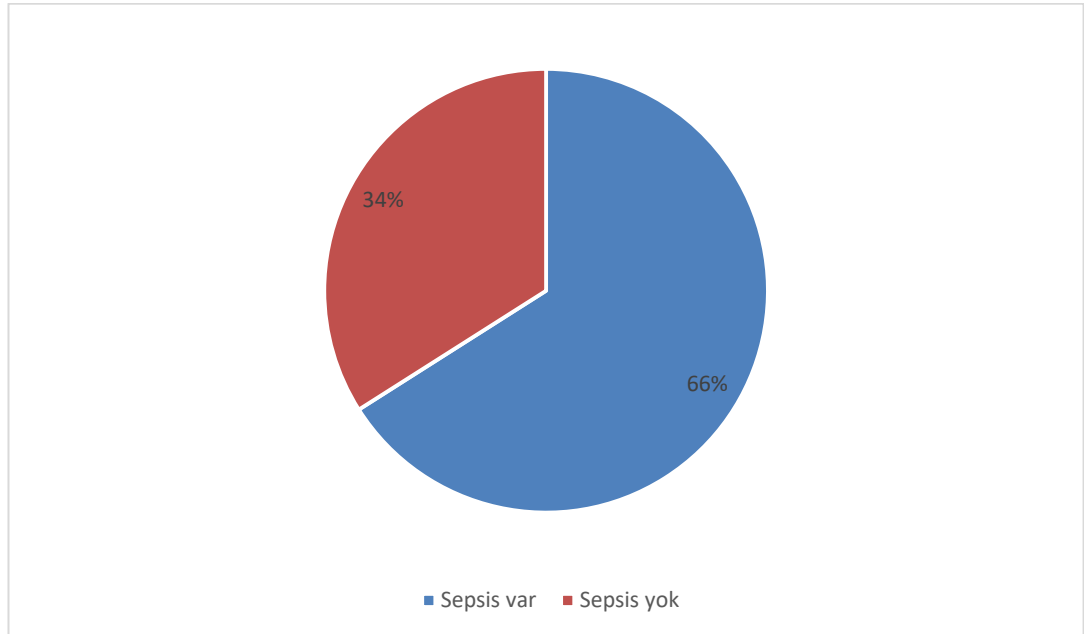
SS: standart sapma

Sepsis varlığı oranı %66,0, inotrop infüzyonu ihtiyacı oranı %21,6, mekanik ventilasyon ile solunum desteği verilen hastaların oranı %46,4'tür. Hastaların %87.6 sı Türk iken, %12,4 ü yabancı uyruklu idi. Ortalama mekanik ventilatör süresi 16,2±29,8 gün, yoğun bakım yatış süresi 15,8±23,8'di.Hastaların 81'i (%83,5) taburcu edilirken, 16'sı (%16,5) kaybedildi (Tablo 6).

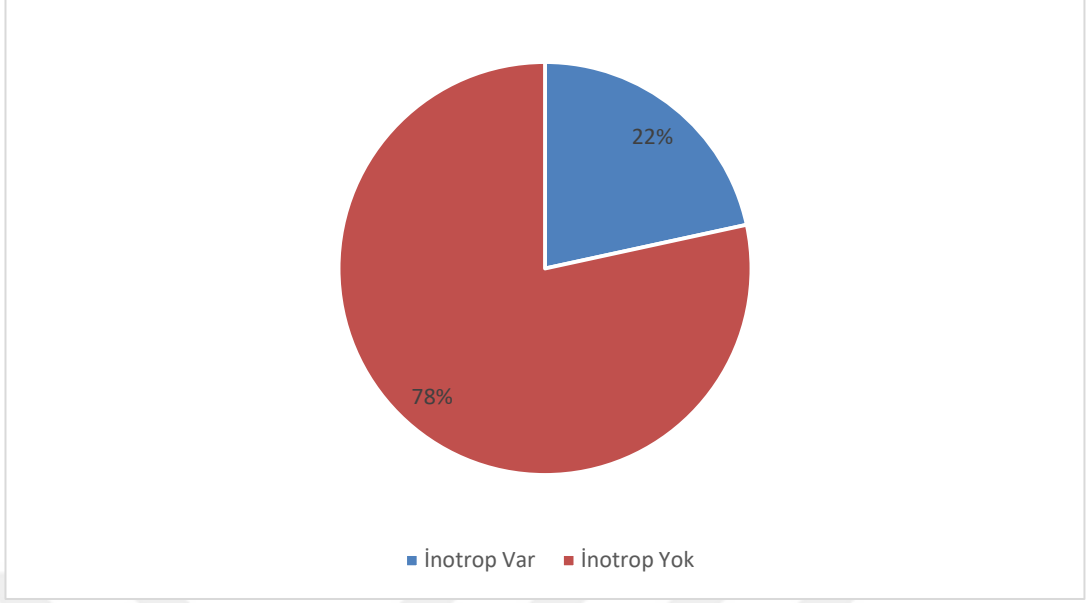
Tablo 6: Çalışmaya alınan hastaların yatış özelliklerinin incelenmesi

		n	%
Sepsis varlığı	Var	64	(66,0)
	Yok	33	(34,0)
İnotrop infüzyon ihtiyacı	Var	21	(21,6)
	Yok	76	(78,4)
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	Var	45	(46,4)
	Yok	52	(53,6)
Prognoz	Yaşayan	81	(83,5)
	Kaybedilen	16	(16,5)
İrk	Türk uyruklu	85	(87,6)
	Yabancı uyruklu	12	(12,4)
Mekanik ventilatör süresi (gün)*		16,2 ±29,8	(1,0-162,0)
YB yatış süresi*		15,8 ±23,8	(2,0-162,0)

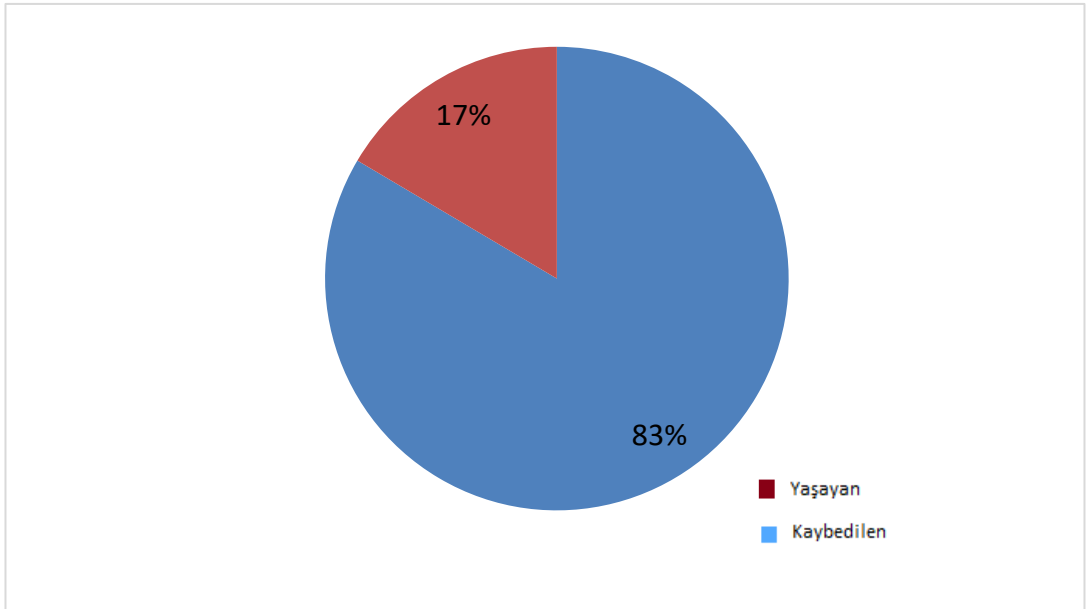
*Ölçümsel verilerde n yerine ortalama ±SS, % yerine de (Minimum-Maksimum) değerleri sunulmaktadır. YB: yoğun bakım



Şekil 9 : Sepsis varlığına göre hasta dağılımı



Şekil 10: İnotrop infüzyonu ihtiyacına göre hasta dağılımı



Şekil 11: Prognoza göre hasta dağılımı

Ortanca D vitamin düzeyi, D vitamin eksikliği olan hastalarda (Grup-1) 12,7 ng/ml iken, D vitamin düzeyi normal olan hastalarda (Grup-2) ise 27,8 ng/ml saptanmıştır.

Tablo 7: D vitamini değerinin gruplara göre dağılımı

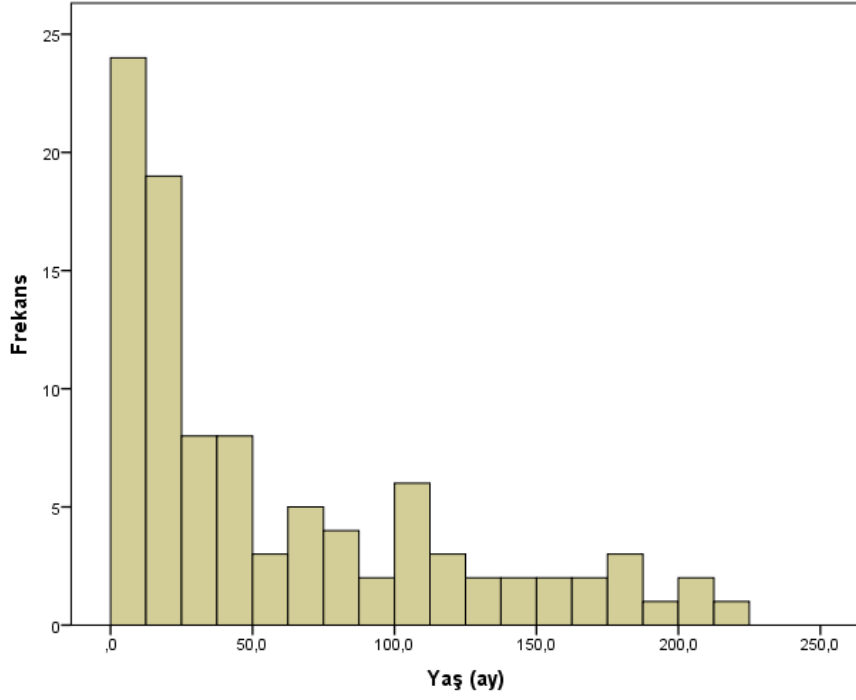
	VitD3 ≤20 ng/ml (Grup-1)		VitD3>20 ng/ml (Grup-2)	
	Ortanca	Persentil(25-75p)	Ortanca	Persentil(25-75p)
D vitamini	12,7	(8,7- 15,5)	27,8	(24,3- 32,3)

Hasta grupları incelendiğinde; D vitamini eksikliği olanlarda ortalama yaş değeri ortanca 45,0 ay (17,0-111,0) , vitamin eksikliği olmayanlara göre ortanca 20,0 ay (7,5-66,0) yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,021). D vitamini eksikliği olanlarda ortanca kilo değeri 16,0 kg (10,0-27,0), vitamin eksikliği olmayanlara göre ortanca 10,0 kg (7,0-17,0) yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,003). D vitamini eksikliği olanlarda ortanca boy değeri 102,0 cm (80,0-128,0), vitamin eksikliği olmayanlara göre ortanca 81,5 cm (68,0-107,0) yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,004). D vitamini eksikliğine göre diğer değişkenler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05)(Tablo8).

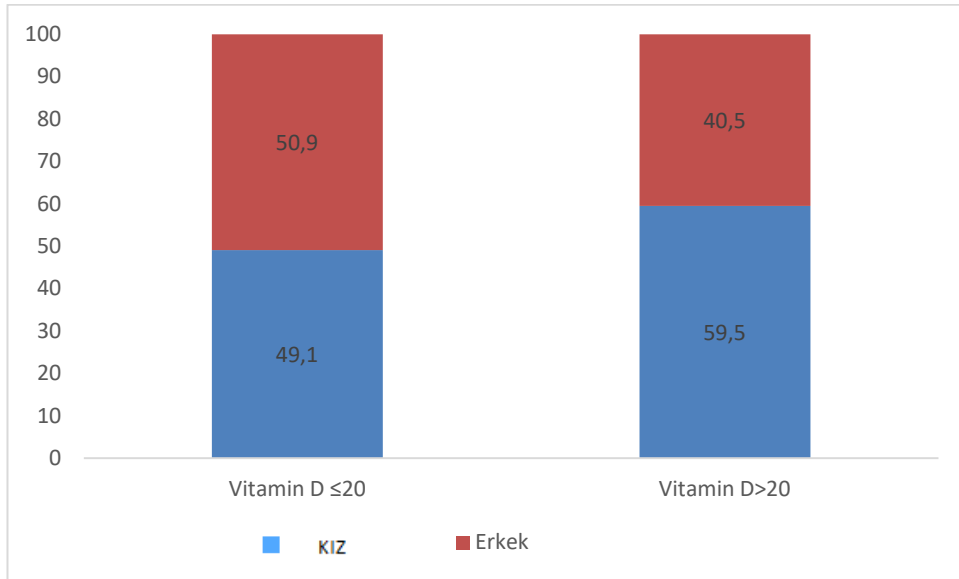
Tablo 8: Hastaların D vitamini düzeyine göre demografik özelliklerinin incelenmesi

		Vitamin D ≤20 ng/ml		Vitamin D>20 ng/ml		p
		Ortanca	Persantil (25-75)	Ortanca	Persantil (25-75)	
Cinsiyet*	Kız	27	(49,1)	25	(59,5)	0,307 ^a
	Erkek	28	(50,9)	17	(40,5)	
Yaş (ay)		45,0	(17,0- 111,0)	20,0	(7,5- 66,0)	0,021 ^b
Kilo (kg)		16,0	(10,0- 27,0)	10,0	(7,0- 17,0)	0,003 ^b
Boy (cm)		102,0	(80,0- 128,0)	81,5	(68,0- 107,0)	0,004 ^b
BMI		16,1	(15,0- 17,9)	15,6	(13,9- 18,6)	0,130 ^b

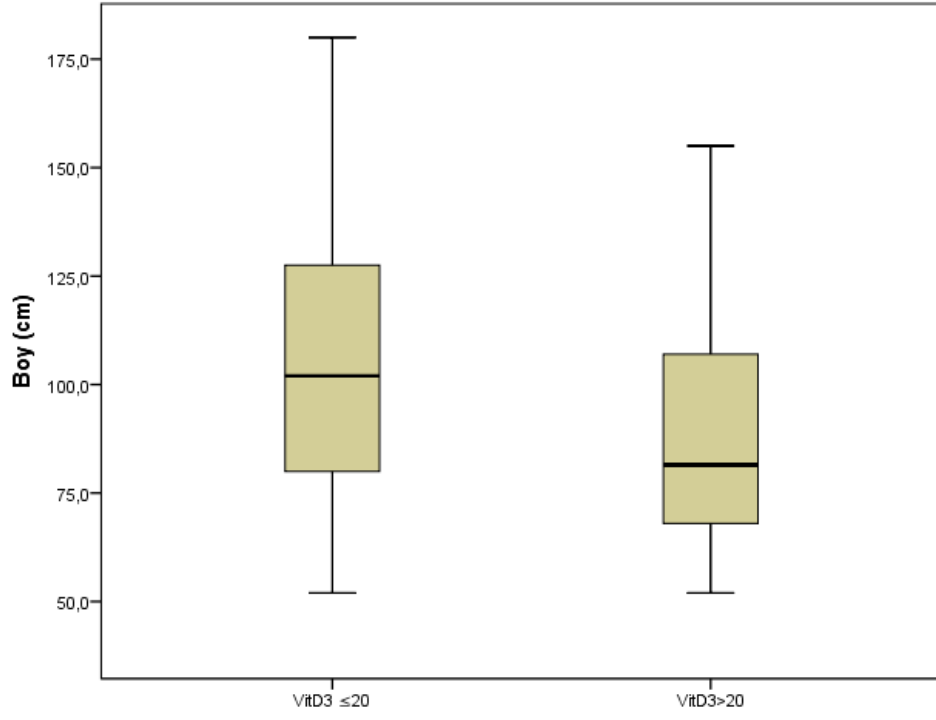
^aKikare testi, ^bMann whitney u testi



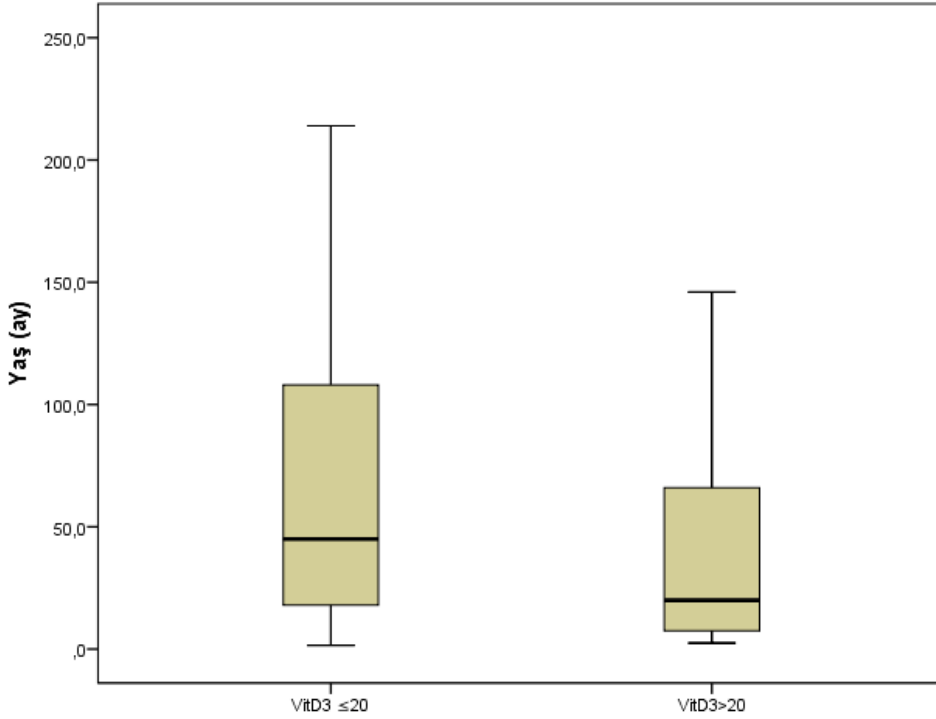
Şekil 12: Hastaların yaş dağılımı



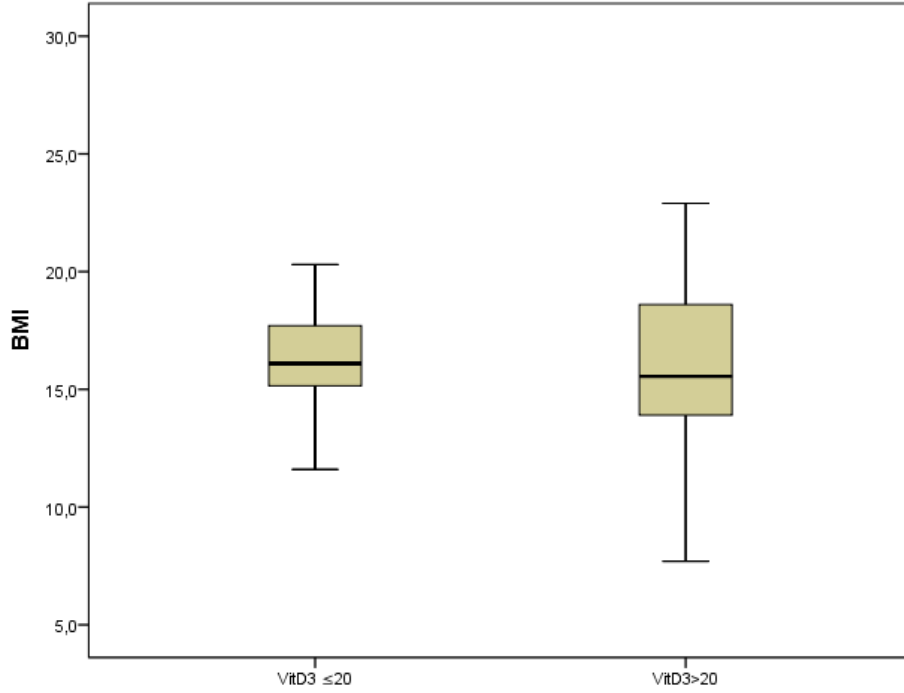
Şekil 13: D vitamini düzeyine göre cinsiyet dağılımı



Şekil 14: D vitamini düzeyine göre boy değerinin dağılımı



Şekil 15: D vitamini düzeyine göre yaş değerinin dağılımı



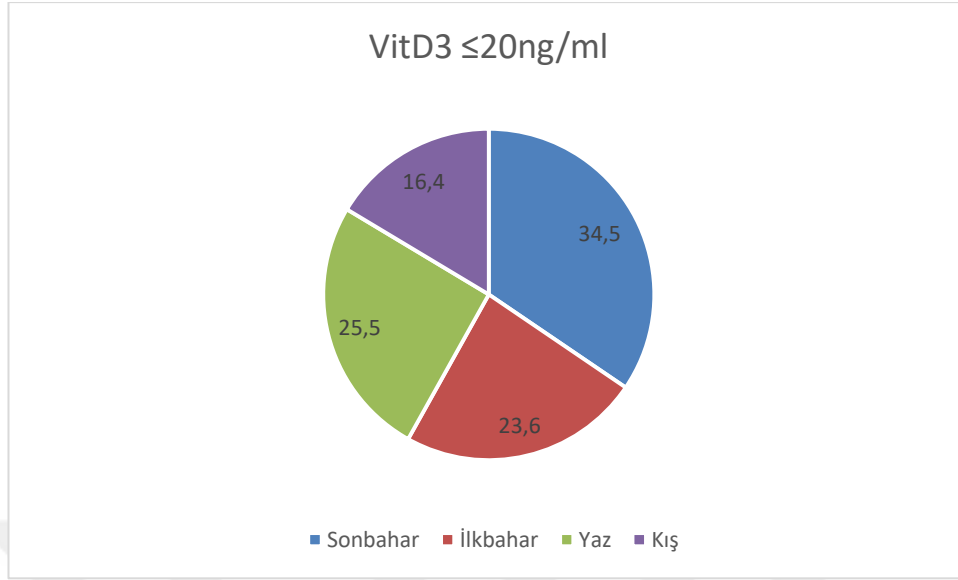
Şekil 16: D vitamini düzeyine göre VKI (BMI) değerinin dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların D vitamini grubuna göre yatış ve hastalık özellikleri incelenmiştir. Grup-1' de yer alan hastaların %18,2 si, Grup-2' de yer alan hastaların ise %61,9 u D vitamini desteği almıştı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Diğer değişkenler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışmaya katılan hastaların D vitamini grubuna göre yatış ve hastalık özelliklerinin incelenmesi

		VitD3 ≤20 ng/ml (Grup-1)		VitD3 >20 ng/ml (Grup-2)		p
		n	(%)	n	(%)	
Yatış mevsimi	Sonbahar	19	(34,5)	16	(38,1)	0,937 ^a
	İlkbahar	13	(23,6)	10	(23,8)	
	Yaz	14	(25,5)	11	(26,2)	
	Kış	9	(16,4)	5	(11,9)	
D vitamini desteği	Var	10	(18,2)	26	(61,9)	<0,001 ^a
	Yok	45	(81,8)	16	(38,1)	

^aKikare testi ^bFisher testi



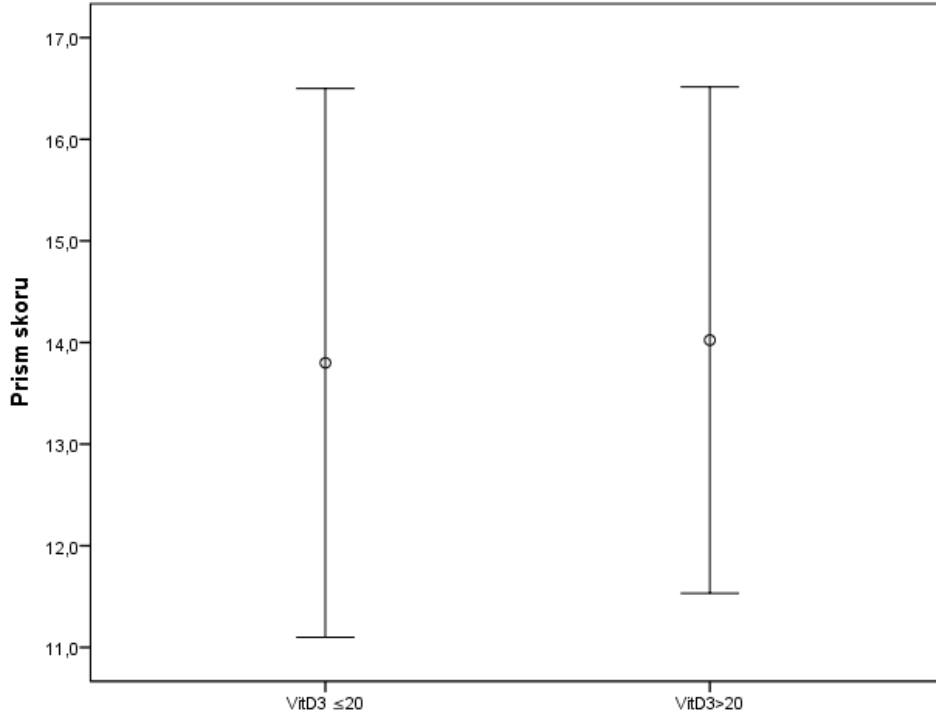
Şekil 17: D Vitamin eksikliği ve mevsimsel ilişkinin gösterilmesi

Hastalar D vitamini düzeyine göre prism skoru ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırılmış, ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 10).

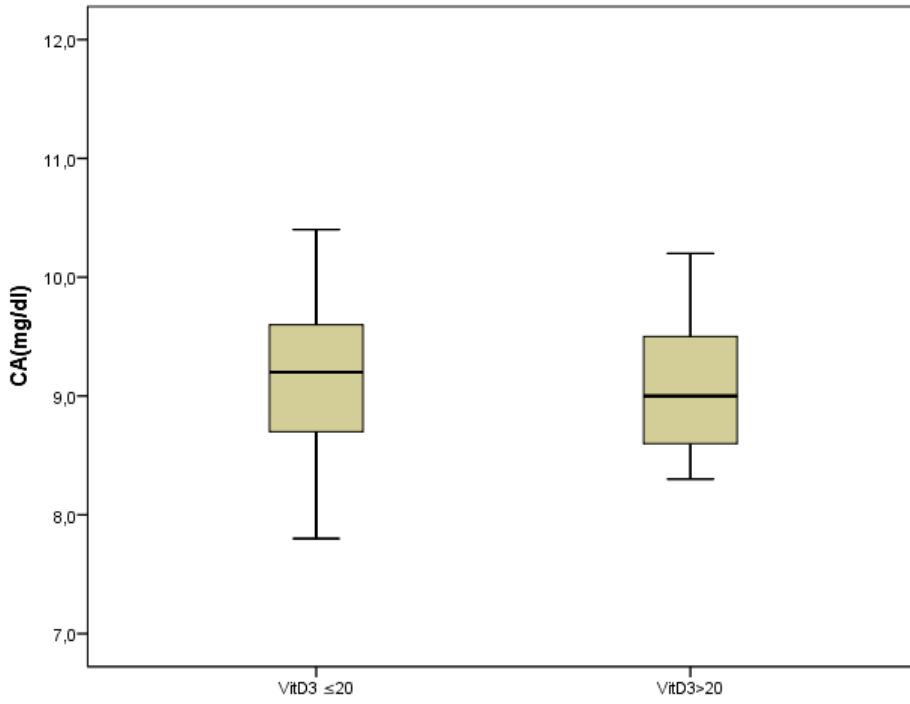
Tablo 10: Grup-1 ve Grup-2 nin Prism skoru ve Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	VitD3 ≤20ng/ml		VitD3>20ng/ml		p
	Ortanca	Persantil (25-75)	Ortanca	Persantil (25-75)	
PRISM*	13,8±10,0		14,0±8,0		0,906 ^a
CA(mg/dl)	9,2	(8,7-9,6)	9,0	(8,6-9,5)	0,694 ^b
İYON CA (MMOI/L)	1,2	(1,2-1,2)	1,2	(1,2-1,2)	0,519 ^b
P (mg/dl)*	4,4±,9		4,1±1,2		0,076 ^a
ALP(U/L)	145,0	(101,0-185,0)	165,0	(128,0-215,0)	0,057 ^b
Mg(mg/dL)	1,9	(1,8-2,2)	2,0	(1,8-2,2)	0,657 ^b

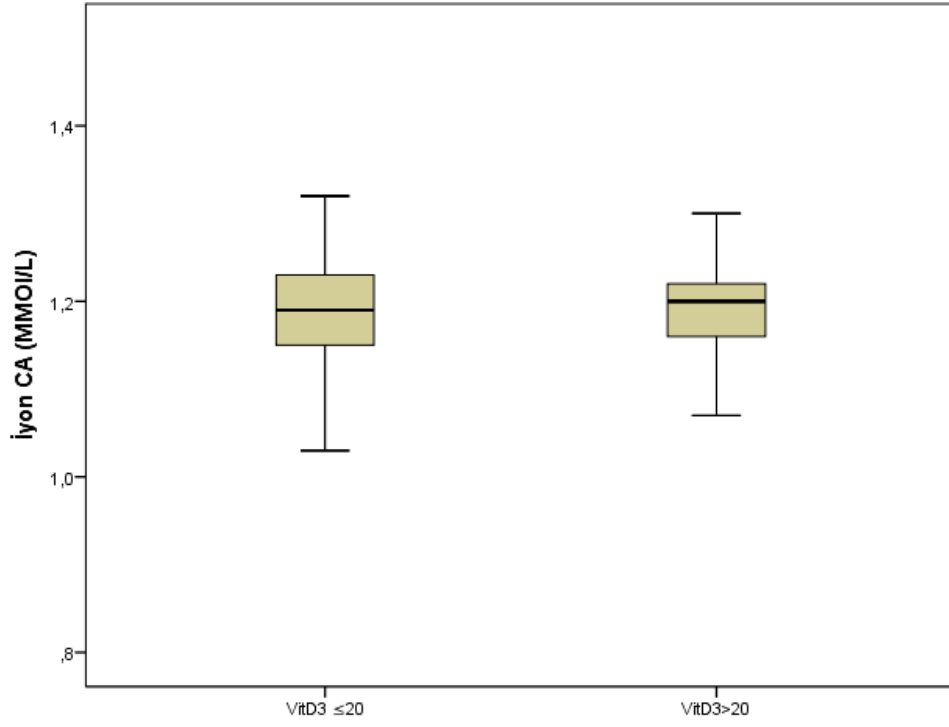
^aBağımsız gruplarda t testi, ^bMann whitney u testi



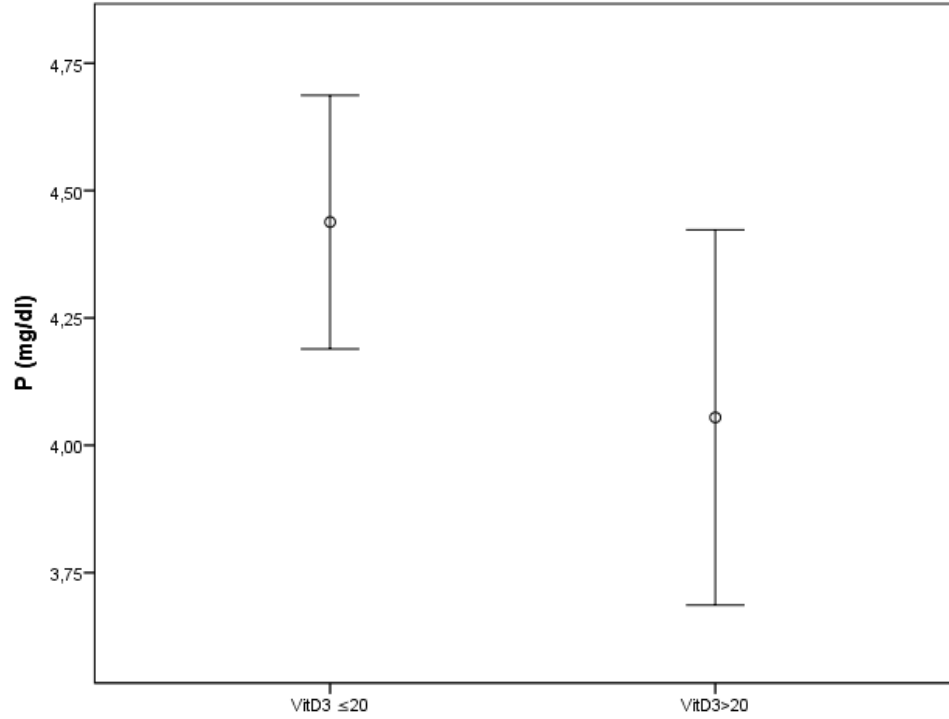
Şekil 18: D vitamini eksikliğine göre prizm skorunun dağılımı



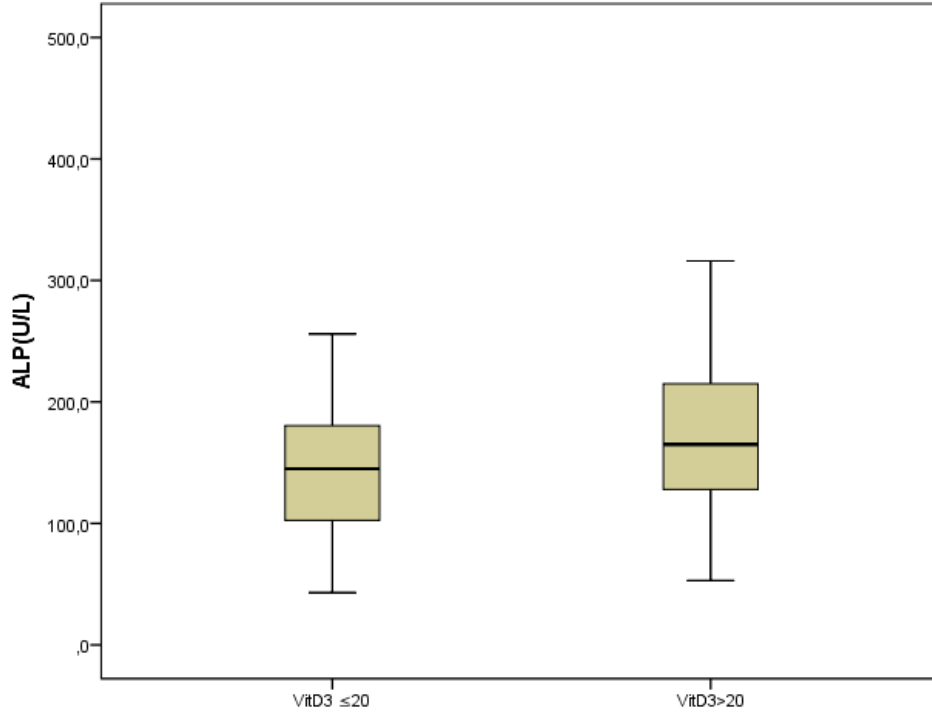
Şekil 19: D vitamini düzeyine göre Ca değerinin dağılımı



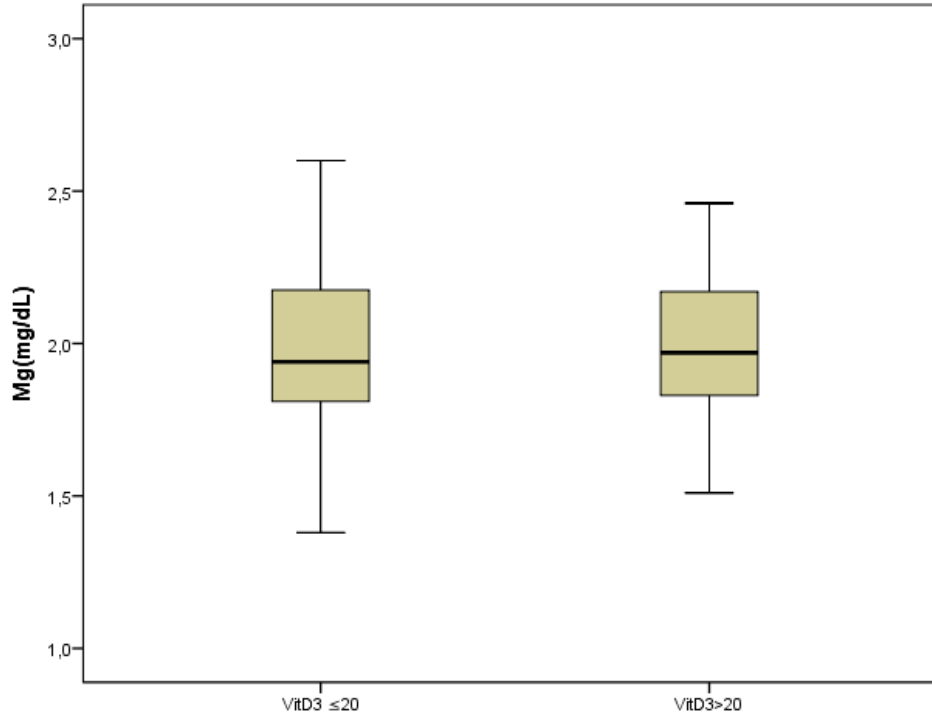
Şekil 20: D vitamini düzeyine göre iyonize Ca değerinin dağılımı



Şekil 21: D vitamini düzeyine göre P değerinin dağılımı



Şekil 22: D vitamini düzeyine göre ALP değerinin dağılımı



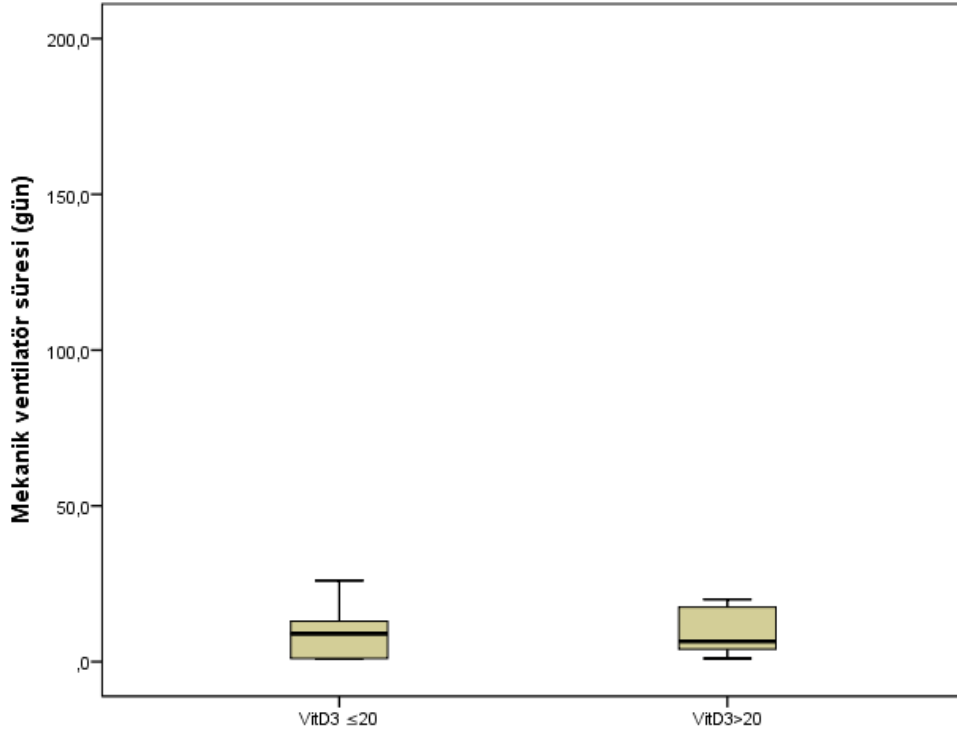
Şekil 23: D vitamini düzeyine göre Mg değerinin dağılımı

Grup-1 ve Grup-2 de yer alan hastalar sepsis varlığı, inotrop infüzyonu ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, mekanik ventilatör süresi, prognoz, ırk ve çybü de yatış süresi açısından karşılaştırıldı, iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo11).

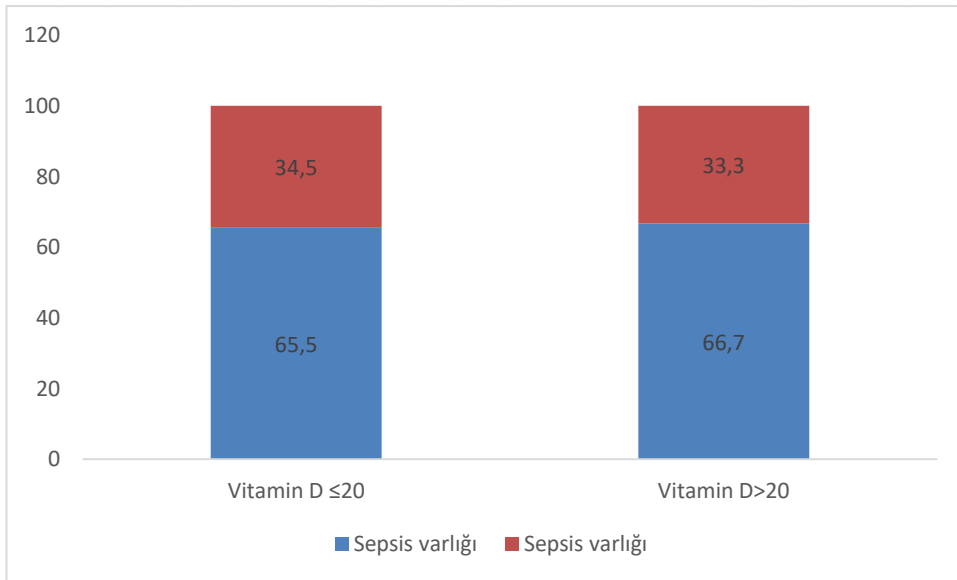
Tablo 11: Grup-1 ve Grup-2 de yer alan hastaların karşılaştırılması

		VitD3 \leq 20ng/ml (Grup-1)		VitD3 $>$ 20ng/ml (Grup-2)		
		n	(%)	n	(%)	
Sepsis varlığı	Var	36	(65,5)	28	(66,7)	0,901 ^a
	Yok	19	(34,5)	14	(33,3)	
İnotrop infüzyonu ihtiyacı	Var	11	(20,0)	10	(23,8)	0,652 ^a
	Yok	44	(80,0)	32	(76,2)	
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	Var	25	(45,5)	20	(47,6)	0,832 ^a
	Yok	30	(54,5)	22	(52,4)	
Prognoz	Yaşayan	45	(81,8)	36	(85,7)	0,608 ^a
	Kaybedilen	10	(18,2)	6	(14,3)	
İrk	Türk	46	(83,6)	39	(92,9)	0,172 ^a
	Yabancı	9	(16,4)	3	(7,1)	
Mekanik ventilatör süresi (gün)*		9,0	(1,0-13,0)	6,5	(4,0-17,5)	0,606 ^b
YB yatış süresi*		7,0	(4,0-14,0)	9,5	(4,0-23,0)	0,242 ^b

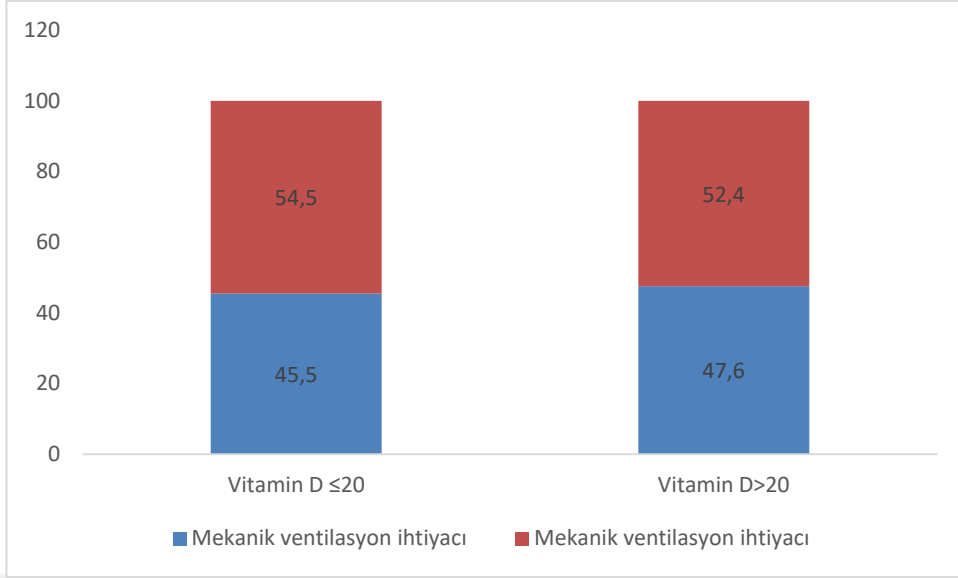
^aKikare testi, ^bMann whitney u testi



Şekil 24: D vitamini düzeyine göre mekanik ventilatör süresinin dağılımı



Şekil 25: D vitamini düzeyine göre sepsis varlığı dağılımı



Şekil 26: D vitamini düzeyine göre mekanik ventilasyon ihtiyacı değerinin dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların prognoza göre demografik verileri karşılaştırıldı, aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo12).

Tablo 12: Çalışmaya alınan hastaların prognoza göre demografik özelliklerinin incelenmesi

	Prognoz				p	
	Yaşayan		Kaybedilen			
	Ortanca	Persentil(25-75)	Ortanca	Persentil(25-75)		
Cinsiyet	Kız	45,0	(86,5)	7,0	(13,5)	0,387 ^a
	Erkek	36,0	(80,0)	9,0	(20,0)	
Yaş (ay)		30,0	(4,0- 93,0)	38,0	(9,5- 122,5)	0,812 ^b
Kilo (kg)		12,0	(8,2- 25,0)	15,0	(6,5- 29,0)	0,918 ^b
Boy (cm)		87,0	(72,0- 125,0)	98,0	(69,5- 122,5)	0,861 ^b
BMI		15,9	(15,0- 17,9)	15,6	(13,7- 17,8)	0,512 ^b

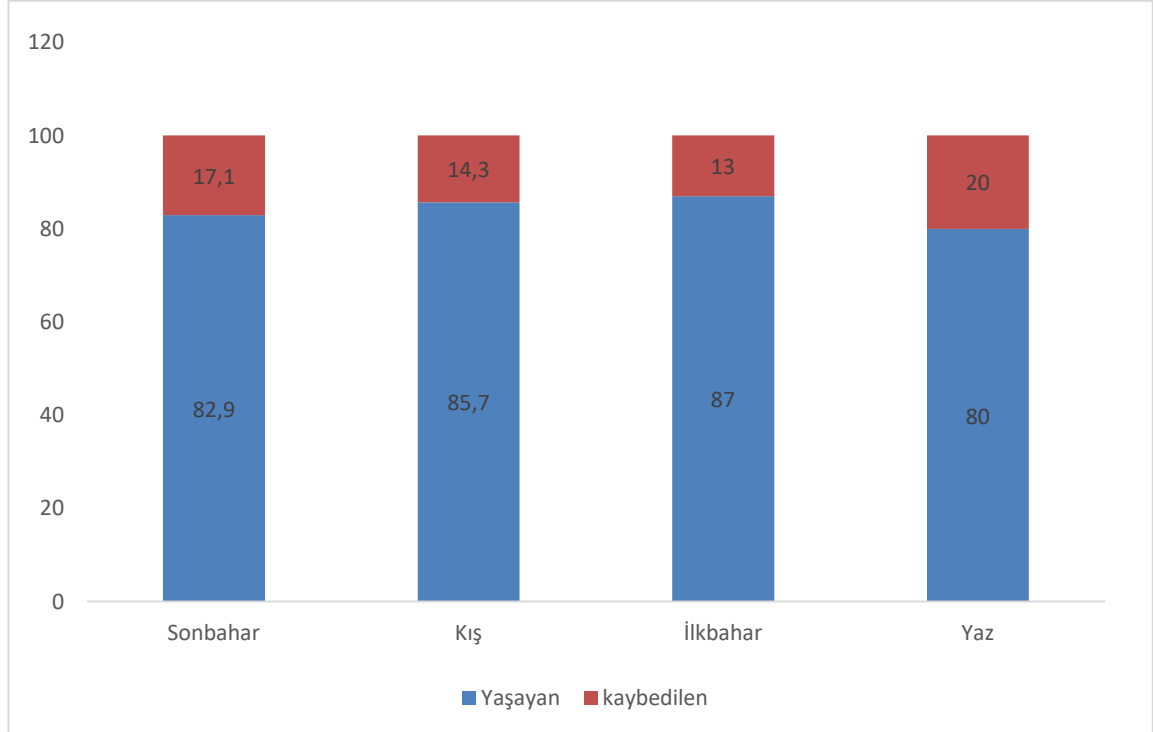
^aKikare testi, ^bMann whitney u testi

Çalışmaya alınan hastaların prognoza göre yatış mevsimi ve D vitamini desteği incelenmiş, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)(Tablo13).

Tablo 13: Çalışmaya alınan hastaların yatış mevsimi ve D vitamini desteğinin incelenmesi

		Prognoz				p
		Yaşayan		Kaybedilen		
		n	%	n	%	
Yatış mevsimi	Sonbahar	29,0	(82,9)	6,0	(17,1)	0,979 ^a
	Kış	12,0	(85,7)	2,0	(14,3)	
	İlkbahar	20,0	(87,0)	3,0	(13,0)	
	Yaz	20,0	(80,0)	5,0	(20,0)	
D vitamini desteği	Yok	49,0	(80,3)	12,0	(19,7)	0,272 ^b
	Var	32,0	(88,9)	4,0	(11,1)	

^aFisher testi, ^bKikare testi,



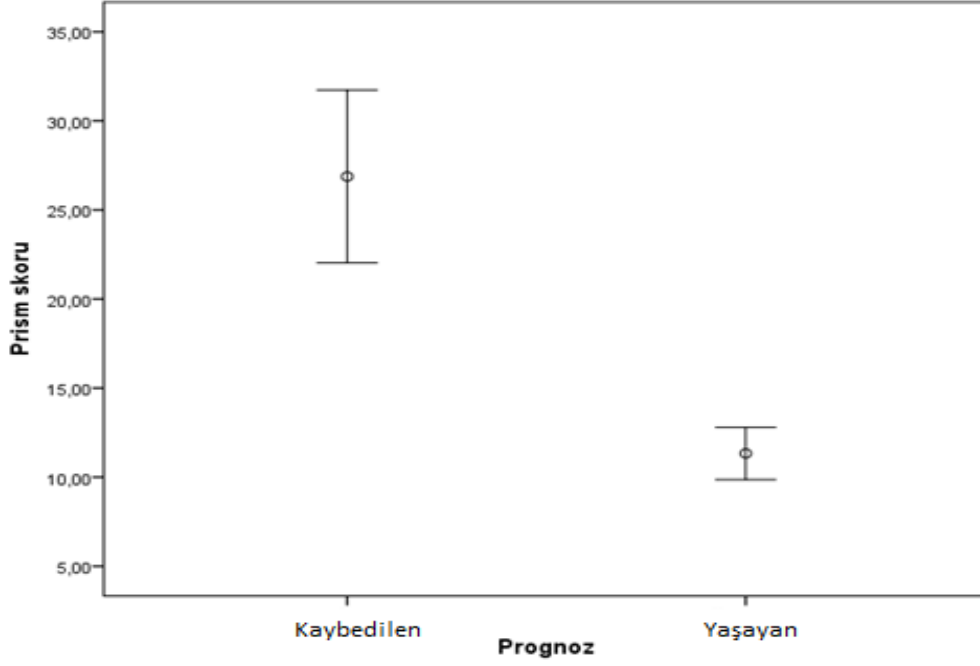
Şekil 27: Prognoza göre yatış mevsimlerin dağılımı

Hastalar prognozlarına göre karşılaştırıldı, kaybedilen hastaların ortalama PRISM skoru ve laboratuvar değerleri incelenmiştir. Yaşayan hastalarda ortalama prism skoru 26,9±9,1 iken; kaybedilen hastaların ortalama PRISM skoru ise 11,3±6,6 saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Yaşayan hastaların ortalama Ca değerinin 9,2 mg/dl (8,7-9,7), kaybedilen hastalara 8,8 mg/dl (8,3-9,1) göre daha yüksek olduğu saptandı (p: 0,028). Hastaların prognozuna göre laboratuvar verileri karşılaştırıldı, ancak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05)(Tablo 14).

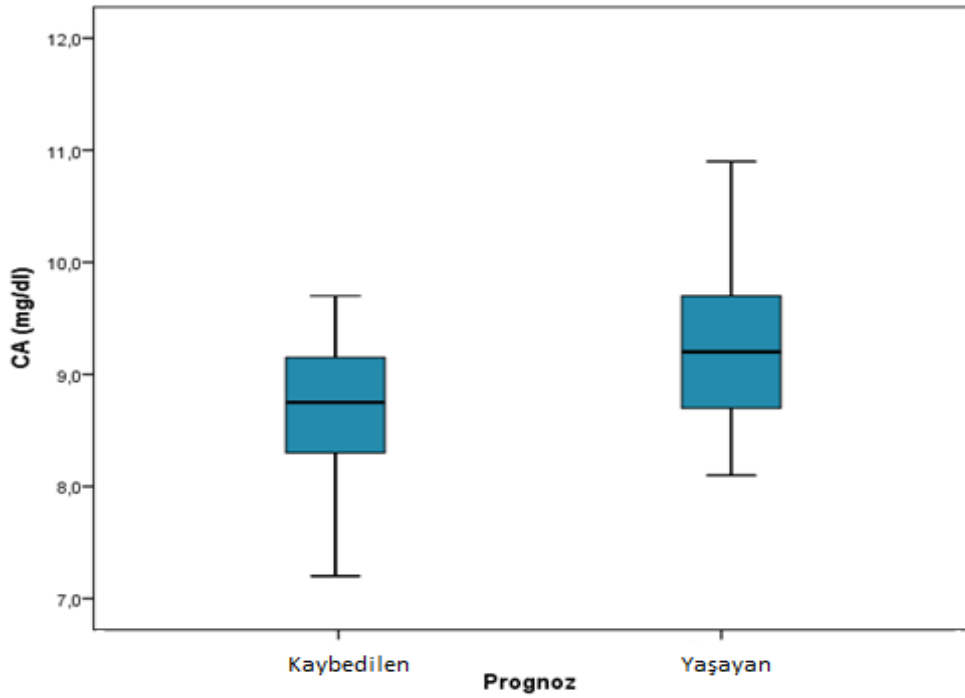
Tablo 14: Prognozuna göre hastaların PRISM skoru ve laboratuvar değerlerinin incelenmesi

	Prognoz				p
	Yaşayan		Kaybedilen		
	Ortalama	±SS	Ortalama	±SS	
PRISM skoru	11,3	±6,6	26,9	±9,1	<0,001 ^a
Ca (mg/dl)*	9,2	(8,7-9,7)	8,8	(8,3-9,1)	0,028 ^b
İyonize Ca (MMOI/L)*	1,2	(1,2-1,2)	1,2	(1,2-1,2)	0,477 ^b
P (mg/dl)	4,3	±1,1	4,1	±1,1	0,578 ^a
ALP (U/L)	163,2	±77,2	132,8	±47,5	0,133 ^a
Mg (mg/dL)	2,0	±0,3	1,9	±0,3	0,281 ^a

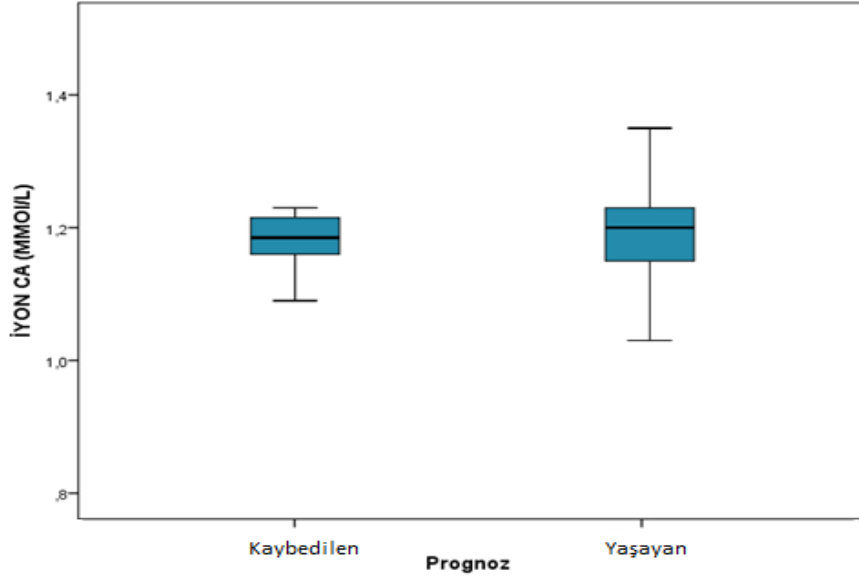
^aBağımsız gruplarda t testi, ^bMann whitney u testi



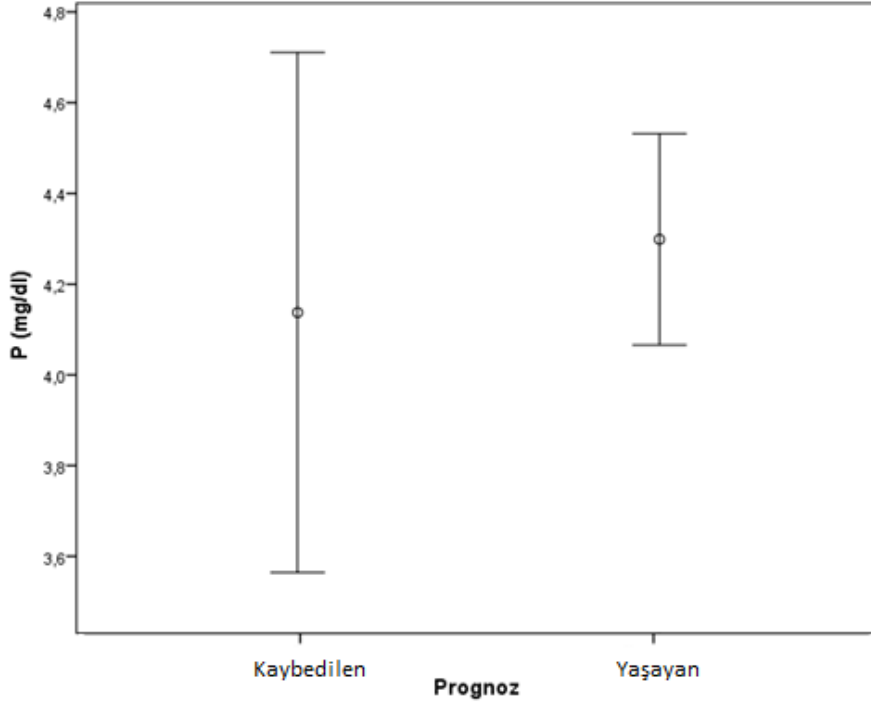
Şekil 28: Prognoza göre prism skorunun dağılımı



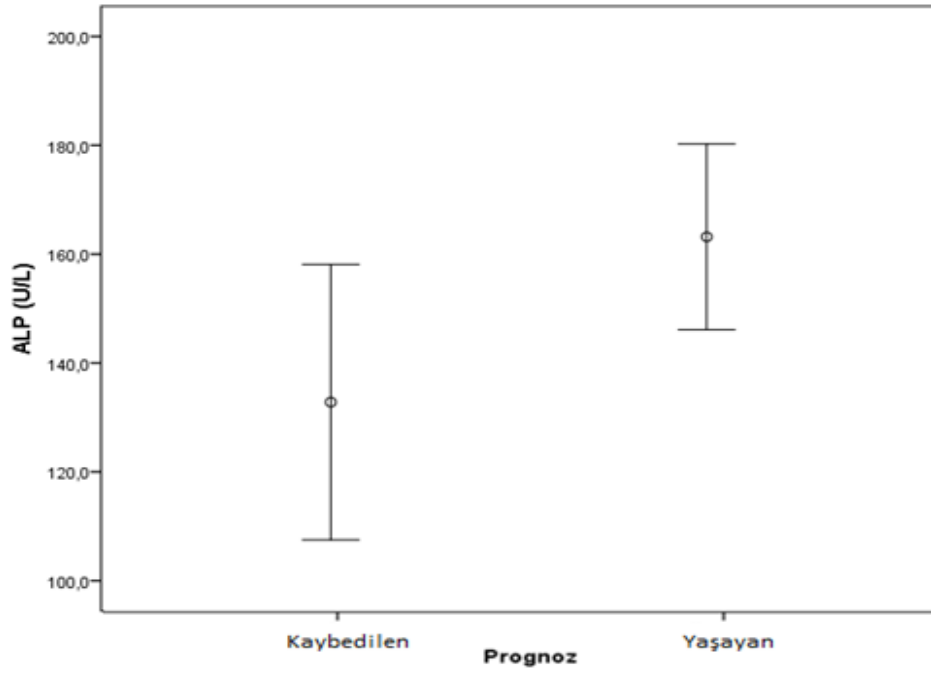
Şekil 29: Prognoza göre Ca değerinin dağılımı



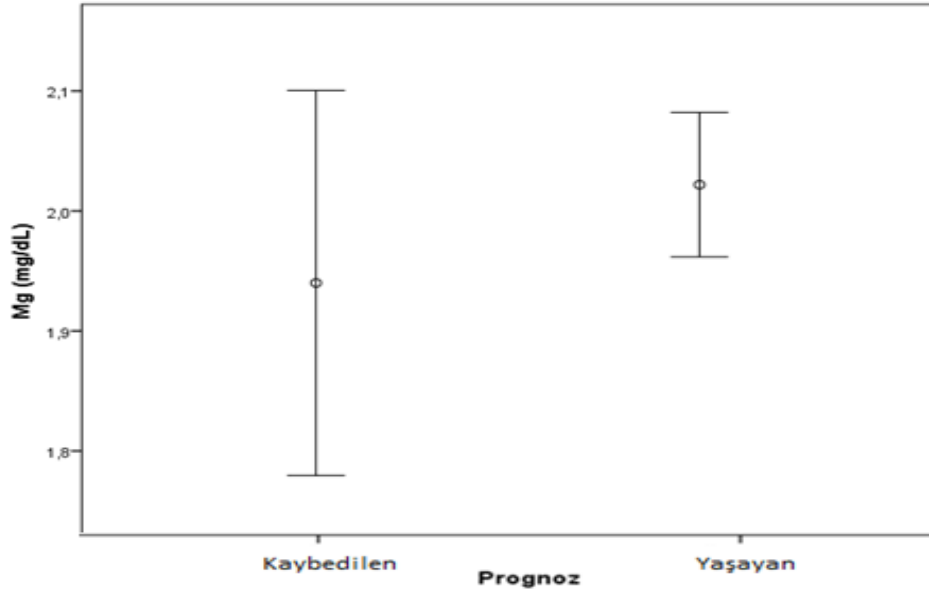
Şekil 30: Prognoza göre iyonize Ca değerinin dağılımı



Şekil 31: Prognoza göre P değerinin dağılımı



Şekil 32: Prognosa göre ALP değerinin dağılımı



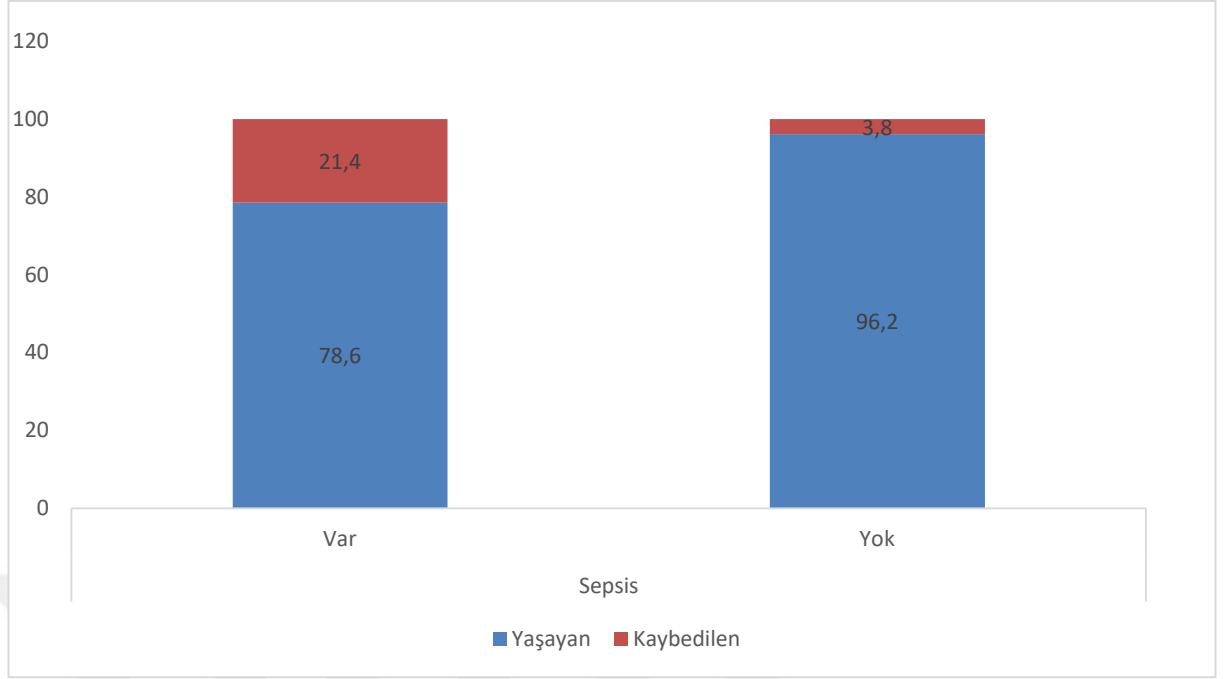
Şekil 33: Prognosa göre Mg değerinin dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların prognoza göre yatış özellikleri incelendi, yatış anında sepsisi olan hastalarda mortalite oranı %23,4 iken; sepsisi olmayanlarda bu oran %3,0 idi (p:0,010). Benzer şekilde inotrop infüzyon ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranı %61,9, inotrop ihtiyacı olmayanlara göre %3,9 daha yüksektir (p<0,001). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda mortalite oranı %33,3, mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlara göre %2,0 daha yüksek saptandı (p<0,001). Yaşayan hastalarda ortalama mekanik ventilatör süresi ortalama 5,0 gün (1,0-12,0), kaybedilen hastalara göre ortalama 13,0 gün (10,0-45,0) daha düşük olduğu saptanmıştır (p:0,001). Yaşayan hastalarda yoğun bakım yatış süresi ortalama 7,0 gün (4,0-14,0), kaybedilen hastalara göre ortalama 14,5 gün (9,5-35,5) daha düşük olduğu saptandı (p:0,0011)(Tablo 15).

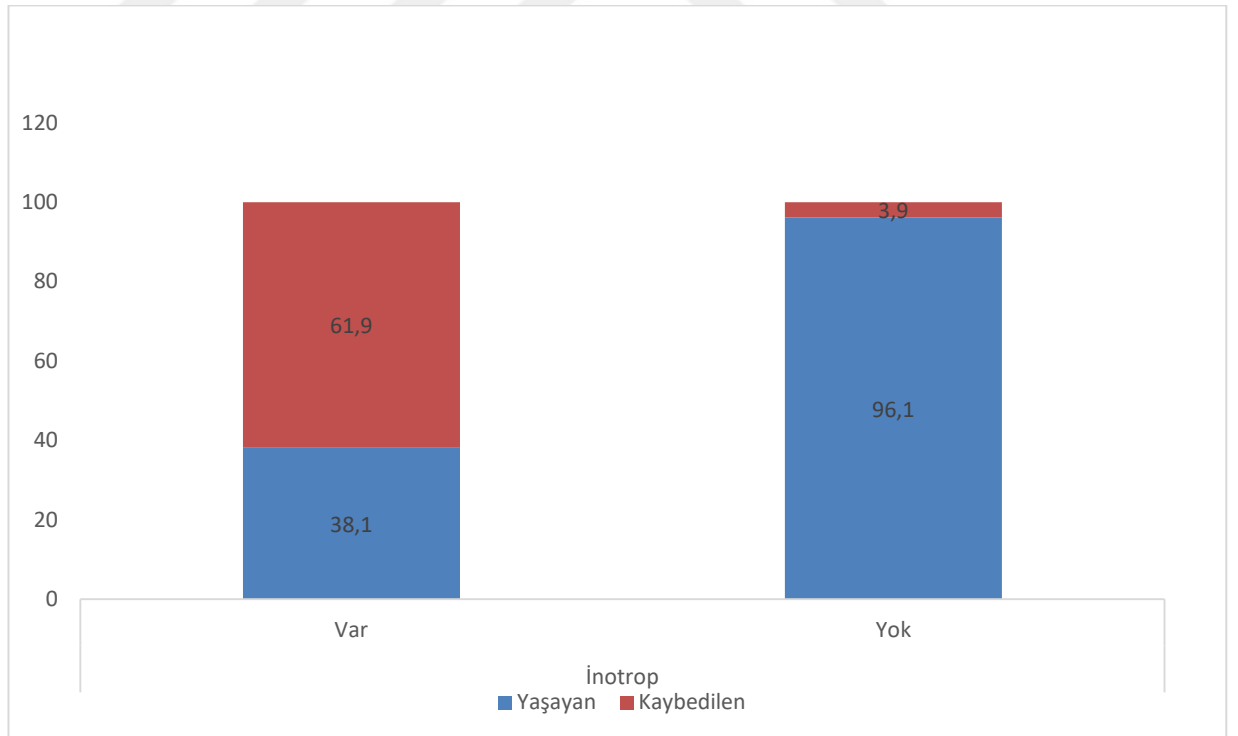
Tablo 15: Çalışmaya katılan hastaların prognoza göre yatış özelliklerinin incelenmesi

		Prognoz				p
		Yaşayan		Kaybedilen		
		n	%	n	%	
Sepsis	Var	49	(76,6)	15	(23,4)	0,010^a
	Yok	32	(97,0)	1	(3,0)	
İnotrop infüzyon ihtiyacı	Var	8	(38,1)	13	(61,9)	<0,001^b
	Yok	73	(96,1)	3	(3,9)	
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	Var	30	(66,7)	15	(33,3)	<0,001^a
	Yok	51	(98,1)	1	(1,9)	
D Vitamini düzeyi		19,7	(11,3-26,8)	18,7	(13,0-23,7)	0,705 ^c
Mekanik ventilatör süresi (gün)*		5,0	(1,0-12,0)	13,0	(10,0-45,0)	0,001^c
YB yatış süresi *		7,0	(4,0-14,0)	14,5	(9,5-35,5)	0,011^c

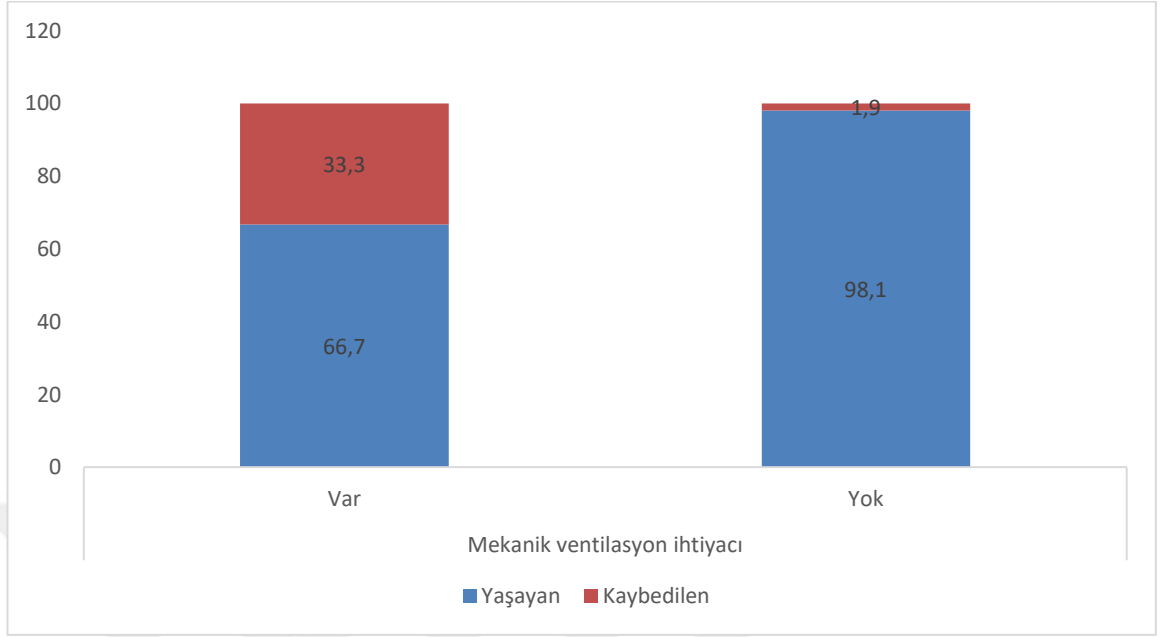
^aKikare testi, ^bFisher testi, ^cMann whitney u testi



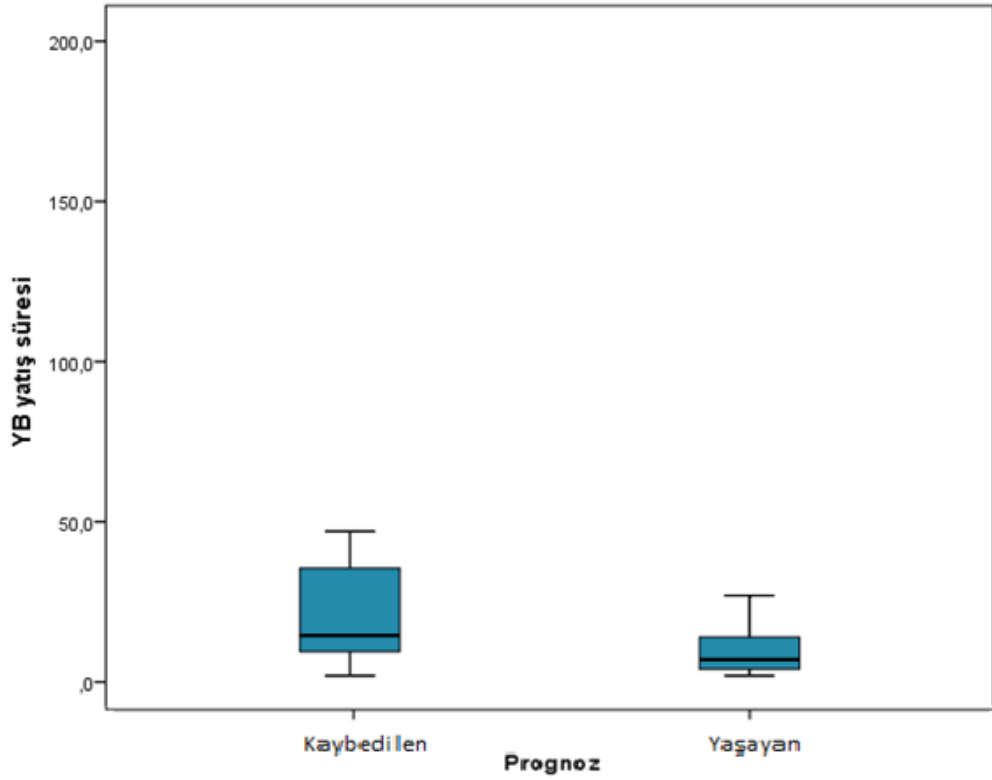
Şekil 34: Prognoza göre sepsis varlığının dağılımı



Şekil 35: Prognoza göre inotrop infüzyon ihtiyacının dağılımı



Şekil 36: Prognoza göre mekanik ventilasyon ihtiyacının dağılımı



Şekil 37: Prognoza göre YB (Yoğun Bakım) yatış sürelerinin dağılımı

D vitamini eksikliği açısından bağımsız risk faktörleri incelendiğinde; P değerindeki her bir birimlik artış D vitamini eksikliğini 1,54 kat arttırdığı (OR: 1,548 %95 GA: 1,161-2,065), ALP deki her bir birimlik artışın D vitamini eksikliğini %0,1 oranında azalttığı (OR: 0,992; %95 GA:0,985-0,999) saptandı. D vitamini desteği almak, D vitamini eksikliğini %0,1 oranında azaltmaktaydı (OR: 0,098; %95 GA:0,034-0,282). Cinsiyet, sepsis varlığı, yoğun bakım yatış süresi değerlendirildi, ancak bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 16).

Tablo 16: D vitamini eksikliğini predikte eden bağımsız risk faktörlerin dağılımı

	p*	OR	%95 güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Cinsiyet (kadın)	0,225	0,529	0,189	1,481
Sepsis varlığı	0,644	0,775	0,263	2,283
P (mg/dl)	0,003	1,548	1,161	2,065
ALP (U/L)	0,020	0,992	0,985	0,999
Yb yatış süresi	0,549	0,994	0,974	1,014
D vitamini desteği varlığı	0,000	0,098	0,034	0,282
İrk (Türk)	0,256	0,414	0,091	1,894

*lojistik regresyon

Mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörleri incelendi; inotrop infüzyon ihtiyacındaki her bir birimlik artışın mortalite oranını 33,46 kat arttırdığı saptandı (OR: 33,465; %95 GA: 4,404-254,272). Diğer değişkenlerde mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörleri saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo17).

Tablo 17: Mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörlerin dağılımı

	p*	OR	%95 güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Mekanik ventilasyon varlığı	0,788	1,378	0,133	14,291
Cinsiyet (kadın)	0,813	0,830	0,176	3,909
Yb yatış süresi	0,095	1,020	0,997	1,045
İnotrop varlığı	0,001	33,465	4,404	254,272

*lojistik regresyon

5.TARTIŞMA

Ülkemiz genelinde yapılan bir çalışmada 0-16 yaş arası 440 çocuk ve adolesan incelendiğinde %40 D vitamini eksikliği (25(OH)Vit D₃≤20 ng/ml) saptanmıştır (124). D vitamini eksikliği ülkemiz coğrafyasında gebe kadınları, bebekleri ve adölesan çağıdaki çocukları etkileyen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (30). Dünya genelini içeren çalışmalarda her yaş grubu incelendiğinde D vitamin eksikliği %30-%80 prevalansına sahiptir (9). Çocuk yoğun bakım ünitelerinde yapılan farklı çalışmalarda vit D yetersizliği oranı %30 ile %70 arasında bulunmuştur (141,155,156). 2016 yılında ÇYBÜ de yapılan bir çalışmada vit D eksikliği prevalansı %57 olarak belirtildi. Vit D eksikliği olan hastaların yaşı daha küçük, cinsiyet ağırlıklı olarak erkek ve renal bozukluk daha belirgindi. Kanada'da yapılan diğer bir çalışmada servis ve çybü başvuru günündeki D vit düzeyi ile taburculuk sırasındaki D vit düzeyi arasında belirgin bir fark olduğu bulunmuştur (72 nmol/L ve 49 nmol/L)(147).

D vitamini eksikliği olanların ortanca yaşının 45,0 ay (17,0-111,0), vitamin eksikliği olmayanlara göre ortanca 20,0 ay (7,5-66,0) yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,021). Yaş arttıkça D vitamin düzeylerinin azalmasının nedeninin; ülkemizde ve dünyada hayatın ilk yıllarında D vitamini profilaksisine önem verilmekte fakat daha büyük yaşlarda D vitamini kullanımına gereken özenin verilmemesi olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı adölesanların incelendiği çalışmalarda D vitamini eksikliği %14-54 oranında tespit edilmiştir (7,128-135). Bizim çalışmamızda da vitamin D eksikliği olan hastaların yaşı daha büyüktü, ancak cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Hebber ve ark. 61 ÇYBÜ hastası ile 46 kontrol hastasını karşılaştırdılar, ÇYBÜ olgularının %60 ında D vit yetersizliği olduğunu buna karşılık kontrol grubunda bu oranın %30 olduğunu saptadılar (148). Kritik çocuk hastalarda D vitamini eksikliği olan ve olmayan grup yaş ve vücut ağırlıkları bakımından karşılaştırılmış anlamlı istatistiksel fark bulunamamış (127). ÇYBÜ de yapılan araştırmamızda yatış anında vitamin D eksikliği ile ırksal farklılık arasında anlamlı fark bulunamamıştır. D vitamini eksikliği olanlarda D vitamini desteği alanların oranı (%18,2), vitamin eksikliği olmayanlara (%61,9) göre düşük olduğu

saptanmıştır ($p<0,001$). D vitamini grubu ile diğer değişkenler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Geniş bir pediatri çalışmasında yaşına göre kilolu çocuklarda D vit eksikliğinin zayıf çocuklara göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (17). Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olanlarda ortalama vücut ağırlığı 16,0 kg (10,0-27,0), vitamin eksikliği olmayanlara göre ortalama 10,0 kg (7,0-17,0) yüksek olduğu saptanmıştır ($p:0,003$). D vitamini eksikliği olanlarda ortalama boy 102,0 cm (80,0-128,0), vitamin eksikliği olmayanlara göre ortalama 81,5 cm (68,0-107,0) yüksek olduğu saptanmıştır ($p:0,004$). Bu durum genellikle ilk 2 yaşa kadar olan grupta d vitamini profilaksisi kullanımını daha yüksek oranda olduğundan daha büyük yaş gruplarında d vitamini eksikliği daha siktir dolayısıyla yaş büyüdükçe boy ve kilo ortalama değerlerinin de daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. D vitamini eksikliğine göre diğer değişkenler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Genel popülasyona benzer şekilde bazı yiyeceklerin tüketiminin azalması, ultraviyole ışınlarla yetersiz maruziyet çocukların çoğunda hastalıktan önce de vit D eksikliğine yol açmaktadır. Kritik hastalıklar ve bazı girişimler (cerrahi, sıvılar, ekstrakorporel membran oksijenasyonu, kardiyopulmoner bypass, plazma değişimi) vit D düzeyini belirgin olarak azaltabilir. Kardiyopulmoner hastalık nedeniyle yatırılan hastalarda da D vit eksikliği oranı daha fazla saptanmıştır. Vit D eksikliği ile yoğun bakım gün sayısı ve ventilatör gün sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiş ancak mortalite ile bir ilişki saptanmamıştır (139). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada elektif kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda D vit düzeyinde görülen belirgin azalmanın volüm ekspansiyonuna sekonder oluşan dilüsyon kaynaklı olduğu düşünülmüştür (143). Kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastalarda D vitamini düzey düşüklüğü beklendiğinden çalışmamıza bu hasta grubunu dahil etmedik. Hepatik, paratiroid ve organ fonksiyonu bozuklukları (hidroksilasyonda azalma) ve katabolizma sırasında doku ihtiyacının artması, endojen üretiminde azalma, intestinal ödem nedeniyle oluşan malabsorbsiyon da vit D düzeyinin azalmasında rol oynar. Çalışmamızda katekolamin ihtiyacı, mekanik ventilasyon süresi ile d vit düzeyi arasında ilişki saptanmamasının kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastaların çalışma dışı bırakılmış olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

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. Pekçok çalışmada inotrop tedavi alan hastaların 25(OH)Vit D3 seviyesi almayanlardan daha düşük bulunmuştur (17,18). McNally ve ark da Kanada'da yaptıkları çok merkezli çalışmada sağlıklı çocuklarda ortalama D vit düzeyini 67-75 nmol/L, kritik çocuk hastalarda ise 43 nmol/L saptadıklarını bildirdiler. D vit düzeyinin katekolamin infüzyonu ihtiyacı, hipokalsemi, 40 ml/kg dan fazla sıvı resüsitasyonu ve mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda daha düşük bulduklarını belirttiler. Yazarlar D vit düzeyindeki akut düşüşün, kronik yetersizliğe göre fizyolojik olarak daha belirgin olduğunu, bu durumun da kritik hastalık süresince kompensatuar mekanizmaların inflamasyon ve multiorgan disfonksiyonundan etkilenmesi ile oluştuğunu belirttiler (17). Aynı araştırmacı tarafından 2013 te yapılan başka bir çalışmada, kardiopulmoner bypass uygulanan çocuk hastaların preoperatif ortalama D vit düzeyinin 60 nmol/l olduğu ve %42 sinde D vit yetersizliği saptandığı, postoperatif dönemde ise ortalama D vit düzeyinin 35 nmol/l'ye düştüğü ve D vit yetersizliği oranının %84'e yükseldiği bildirildi. Düşük postoperatif D vit düzeyi, artmış katekolamin ihtiyacı, sıvı ihtiyacı ve daha uzun mekanik ventilasyon süresi ile ilişkiliydi (17).

Yapılan çalışmalarda, mevsim değişikliklerinin D vitamini düzeyine etkisi değerlendirilmiş, minimum fark saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (125,126). 2016 yılında İspanya da bir ÇYBÜ'nde yapılan bir çalışmada, vit D eksikliği prevalansı %43,8, ortalama D vit düzeyi ise 22,28 ng/mL saptanmıştır. D vit eksikliği saptanan hastaların ilkbahar ve kış aylarında başvurularının daha sık, ÇYBÜ sürelerinin daha uzun olduğu belirtilmiştir. D vit eksikliğinin morbiditeyi 5,4 kat arttırdığı yayınlamıştır (140). Heber ve ark. çalışmasında sonbahar ve kış aylarında yatırılan hastaların %50 sinde D vit yetersizliği görülürken, ilkbahar ve yaz aylarında yatan hastalarda bu oran %30 du (p:0,003) (148). Bizim çalışmamıza alınan hastaların D vitamini grubuna göre yatış mevsimi ve hastalık özellikleri incelenmiştir. D vitamini eksikliği olanlarda D vitamini desteği alanların oranı (%18,2), vitamin eksikliği olmayanlara (%61,9) göre düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001). D vitamini grubu ile diğer değişkenler arasında

anlamli farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde sonbahar ve kış aylarında yatan hastalarda vit d yetersizliği oranı % 53 iken, ilkbahar ve yaz aylarında yatan hastalarda bu oran % 50 idi ve istatistiksel olarak bir fark yoktu. Hastalar retrospektif değerlendirildiğinden mevsimsel dağılım homojen olmamıştır bu nedenle de mevsimle d vitamini yetersizliği arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koyabilmek mümkün olmamıştır.

Türkiye'de Aşlıoğlu ve ark tarafından yapılan ve 205 pediatrik yoğun bakım hastasını kapsayan bir çalışmada D vit yetersizliği oranı %58.5 saptanmıştır. Aynı çalışmada çok değişkenli regresyon analizinde yalnızca hasta yaşı ve kış mevsimi arasında bir ilişki saptandığı, Vit D eksikliği olan hastaların yaşının daha büyük, kilolarının daha fazla olduğu ve bu hastaların vazopresör ihtiyacının daha yüksek olduğu, PRISM skoru ve mortalite açısından her iki hasta grubu arasında fark olmadığı bildirilmiştir (145). Elmoneim ve ark tarafından kritik çocuk hastalarda yapılan benzer bir çalışmada da D vit düzeyi ile yoğun bakım süresi ve ventilatör günü arasında bir ilişki saptanmasına karşın, mortalite ile D vit düzeyi arasında ilişki yoktu (146). McNally ve arkadaşlarının 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:1,021,14; $p:0,005$)(17). Madden ve arkadaşlarının çalışmasında D vitamini seviyesi PRISM-III'le ters orantılı bulunmuştu (OR 1,10, 95% CI 1,01 -1,20, $p=0,03$)(18). Rey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamini düşüklüğü PRISM-III skoru ile ilişkili bulunmamıştı (125). Ponnarmeni ve arkadaşlarının çalışmasında sepsisli hastalardaki PRISM-III skoru ortalama (IQR) değeri tüm hastalarda 16, D vitamini eksik olan hastalarda 17 (13-22) iken D vitamini eksik olmayan hastalarda 14 ($p:0,26$) idi (137). Biz çalışmamızda hastalık şiddetini belirlemek için PRISM-III skorlarına baktık. Çalışmaya katılan hastaların D vitamini grubuna göre prism skoru ve laboratuvar değerleri incelenmiş, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)

McNally ve arkadaşlarının 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 ($p:0,001$)(7). Rippel ve arkadaşlarının

çalışmasında D vitamini eksikliği olanlarda serum Ca düzeyi daha düşüktü ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p:0,17)(8). 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 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 edilememiştir (p:0,62)(126). Ponnarmani ve arkadaşlarının çalışmasında hipokalsemi açısından vitamin D eksikliği olanlarla, olmayanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,28)(137). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama PRISM skoru değeri 13,9±9,1, ortalama Ca değeri 9,1±0,7 mg/dl, İyon Ca değeri 1,2±0,1 (mmol/l), P değeri 4,3±1,1 mg/dl, ortalama ALP değeri 158,2±73,8 U/L, Mg değeri 2,0±0,3 mg/dL ve D Vitamini 20,3±10,9 ng/ml 'tü. Yaşayan hastalarda ortalama PRISM skorunun 11,3±6,6, kaybedilen hastalara göre 26,9±9,1 düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001). Yaşayan hastalarda ortalama Ca değeri 9,2 mg/dl, kaybedilen hastalara göre ortalama 8,8 mg/dl yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,028) . Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların katabolik bir süreç ,altta yatan kronik hastalık v.b durumlar nedeniyle albumin değerlerinin normalden daha düşük olduğu gözlemlendi, Ca değeri de buna bağlı olarak etkileneceğinden hastaların Ca değerleri albumine göre düzeltilmiştir.

Sepsis hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur ve ÇYBÜ'lerinde ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. ÇYBÜ'ne yatan 12 yaşından küçük sepsis tanılı hastalarda D vitamini düzeyini incelendiği bir çalışmada kültür pozitif sepsisli hastalarda D vitamini eksikliğine daha sık rastlanmıştır (136). Hindistan'da yapılan bir çalışmada sepsisi olan çocuk hastalarda D vitamini eksikliği oranı %50,8 iken sağlıklı çocuklarda bu oran %40,2 tespit edilmiştir (137). 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). Cecchi ve ark, sepsis, septik şok ve travma tanılı 170 kritik erişkin hastayı içeren çalışmalarında D vit düzeyinin sepsis grubunda daha düşük olduğunu saptadılar (p<0.001), sepsis grubunda mortalite oranı da daha yüksekti ancak D vit

düzeyi ile mortalite arasında bir ilişki yoktu. Ponnarmani ve ark. sepsisi olan kritik çocuk hastalarda D vit düzeyini sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğunu belirttiler (49.25 ve 68.7 nmol/L)(137). Bizim çalışmamızda ilk yatış sırasındaki sepsis varlığı oranı %66,0, inotrop infüzyonu ihtiyacı oranı %21,6, mekanik ventilasyon ihtiyacı olanların %46,4'tü. Ortalama mekanik ventilatör süresi 16,2±29,8 gün, yoğun bakım yatış süresi 15,8±23,8 gün'dü. Vit D, insanlarda patojenlere antimikrobial yanıt indüksiyonunda önemli rol oynar. Vit D eksikliği olan bireylerde makrofajların aktive katelisin protein (LL-37) üretiminde optimal regülasyonu sağlayamadığı, tedaviye D vit eklenmesi ile infeksiyöz sinyallere LL-37 yanıt oluşumunun düzeldiği gösterilmiştir (142). Jeng ve ark. yaptıkları çalışmada D vit düzeyi ile plazma LL-37 arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterdiler (144). Ancak 2012 de yapılan benzer bir çalışmada D vit düzeyi ile hastalık skoru ve LL-37 arasında korelasyon saptanmadı, astımlı hastalarda düşük D vit riskinin daha yüksek olduğu belirtildi (149). Çalışmamızda sepsisli hastalarda mortalite oranının (%23,4), sepsis olmayanlara göre (%3,0) daha yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,010). İnotrop infüzyon ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranı (%61,9), inotrop infüzyon ihtiyacı olmayanlara göre (%3,9) daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda mortalite oranı (%33,3), mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlara göre (%2,0) daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001).

Kritik hasta çocuklarda ÇYBÜ'nde yatış anında D vitamini düzeyinin belirlenmesi, D vitamini düzeyi ile klinik, laboratuvar bulguları ve hastanın prognozu arasında ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanan çalışmamızda hastaların ortalama 25(OH) VitD3 düzeyini 20,3±10,9 ng/ml tespit ettik. Avustralya'da yapılan bir çalışmada ÇYBÜ'nde yatan 316 hastada ortalama 25(OH)VitD3 seviyesi 56,5 nmol/L (22,6 ng/ml) olarak tespit edilmiştir (17). Kanada da yapılan, 2005-2008 tarihleri arasında ÇYBÜ' ne yatan 326 kritik hastada ortalama 25(OH)VitD3 seviyesi 43,2 nmol/L (17,2 ng/ml) olarak saptanmıştır. İspanya'da ÇYBÜ'nde yapılan benzer bir çalışmada 25(OH)VitD3 seviyesi 26 ng/ml bulunmuştur (125). Madden ve arkadaşları tarafından yapılan geniş kapsamlı çalışmada ise, 511 çocuk hastada ortalama 25(OH)VitD3 seviyesinin 22,5 ng/ml olarak tespit edildi. (18). 205 hastanın incelendiği Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk hastalıkları biriminin

çalışmasında hastaların %58,5'inde D vitamini eksikliği (25(OH)VitD3 \leq 20 ng/ml) saptanmıştır (138). Çalışmamızda vitamin eksikliği olanlarda ortanca D vitamini düzeyi 12,7 ng/ml (8,7-15,5), D vitamini eksikliği olmayanlarda ortanca D vitamini değeri 27,8 ng/ml saptandı.

Kronik hastalığı olan ve ÇYBÜ'ne yatırılan hastalar incelendiğinde D vitamini eksikliği olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (17,18,125). Bizim çalışmamızda çocuk yoğun bakım ünitesi hastalarının bazılarının altta yatan kronik bir hastalığı vardı ve bu hastalarda D vitamini eksikliğinin, fiziksel ve çevresel özelliklerinden dolayı daha sık olması beklenebilir.

Kritik hasta çocukların yoğun bakım prognozu için ana belirteçler; çocuk yoğun bakım yatış süresi, hastane yatış süresi ve mortalitedir. D vitamini düzeyi ile çocuk yoğun bakım yatış günü arasındaki ilişki pekçok çalışmada incelenmiştir (8,17,137).

Higgins ve ark. ile Yi ve ark. nin erişkinlerde yaptıkları çalışmada 10 ve 35 günlük periodda, D vit düzeyinde azalma saptadıklarını bildirdiler (150). Saboktakin ve ark. 2016'da yaptıkları çalışmada kritik çocuk hastalarda D vit düzeyini ölçtüler, D vitamini eksikliği olan hastalara 300.000 IU D vit im uyguladılar, D vit düzeyi normal olan hastaları kontrol grubu olarak adlandırdılar. D vit tedavisi verilen ve verilmeyen grupları karşılaştırdılar. Kontrol grubunda hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, MV gün sayısı, vazopresör ajan ihtiyacı kontrol grubunda belirgin olarak daha uzundu, ancak mortalite, çalışma grubunda daha yüksekti. Özellikle kaybedilen hastalarda D vit tedavisi verilmesine karşın hospitalizasyon süresince D vit düzeyinde yeterli bir artış sağlanamadığını belirttiler (151). Çalışmamızda sepsisi olan hastalarda mortalite oranı (%23,4), sepsis olmayanlara göre (%3,0) yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,010). İnotrop infüzyonu ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranının (%61,9), inotrop infüzyonu ihtiyacı olmayanlara göre (%3,9) yüksek olduğu saptanmıştı (p<0,001). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda mortalite oranının (%33,3), mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlara göre (%2,0) yüksek olduğu saptanmıştı (p<0,001). Bazı çalışmalar D vitamini düzeyindeki azalma ile yoğun bakım yatış süresi arasında pozitif korelasyon olduğunu savunurken, bazıları da fark olmadığını bildirmişlerdir. Yaşayan hastalarda

ortalama mekanik ventilatör süresi ortalama 5,0 gün, kaybedilen hastalara göre ortalama 13,0 gün düşük olduğu saptanmıştı (p:0,001). Yaşayan hastalarda ortalama yoğun bakım yatış süresi ortalama 7,0 gün, kaybedilen hastalara göre ortalama 14,5 gün düşük olduğu saptanmıştı (p:0,0011).

2014 yılında yapılan diğer bir çalışmada kritik çocuk hastalarda Vit D düzeyi 11.7 ng/mL saptandı. Hastaların % 71.4 ünde D vit düzeyi düşüktü ve bu hastaların da % 47.2 sinde hipokalsemi vardı, % 61.2 sinde ALP düzeyi yüksekti. Yattıkları süre boyunca D vit düzeylerinde bir değişiklik saptanmadı. PIM 2 skoru ile D vit düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı, yaşayan hastalarla kaybedilen hastaların D vit düzeyinde anlamlı bir farklılık yoktu (152). Çalışmamızda D vitamini eksikliğini predikte eden bağımsız risk faktörleri incelendiğinde P düzeyindeki her bir birimlik artış D vitamini eksikliğini 1,54 kat artırmaktadır (OR: 1,548 %95 GA: 1,161-2,065). ALP deki her bir birimlik artış D vitamini eksikliğini %0,1 oranında azaltmaktadır (OR: 0,992; %95 GA:0,985-0,999). D vitamini alımının D vitamini eksikliğini %0,1 oranında azaltmaktadır (OR: 0,098; %95 GA:0,034-0,282). Mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörleri incelendiğinde inotrop infüzyonu ihtiyacındaki her bir birimlik artış mortalite oranını 33,46 kat artırmaktadır (OR: 33,465; %95 GA: 4,404-254,272).

Literatürde, D vitamini eksikliği ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiği çalışmalarda, D vitamini eksikliği olan hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulunmuş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (17,8,137). McNally ve arkadaşlarının çalışmasında D vitamini eksikliği bağımsız olarak ÇYBÜ yatış süresini 1,92 gün (p:0,03), PRISM-III skoru ise yatış süresini 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). Mortalite oranı %1,5 (5/326) idi ve bu değer D vitamini eksikliği ile ilişkiyi değerlendirmek açısından yeterli güçte değildi. Altta yatan hastalık, boy, yaş ve travma tanısı olması ÇYBÜ yatış süresini uzatan bağımsız risk faktörleri arasında değildi (17).

101 kritik çocuk hastayı kapsayan bir çalışmada D vit eksikliği saptanan olguların yaş ortalamasının daha yüksek, ventilatör ve inotrop ihtiyacının da daha fazla olduğu yayınlandı. Çok değişkenli analizde D vit eksikliği ile ÇYBÜ yatış süresi, pim ve pelod skoru, sıvı bolusu ve ventilasyon ihtiyacı, inotrop kullanımı, mortalite arasında ilişki saptanmıştır (153). Çalışmamızda literatürden farklı olarak d

vitamini eksikliği ile sepsis varlığı, inotrop infüzyon ihtiyacı, mekanik ventilatör ihtiyacı, mekanik ventilatör gün sayısı, yoğun bakım gün sayısı ve mortalite arasında bir ilişki saptamadık. Bu farklılıkların çalışma gruplarının farklı olması, güneş ışığı maruziyeti, diyet, iklim, Vit D desteği verilmesi gibi farklılıklardan, Vit D transportu, metabolizma ve fonksiyonunda rol alan proteinlerin genotip varyasyonlarından kaynaklanabileceğini düşündük.

Çalışmamızda inotropik/vazopressör gereksinimi (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 tespit ettik. Altta yatan bir hastalık varlığının (p:0,066), yatış sırasında sepsis varlığının (p:0,512), MV ihtiyacının (p:0,072) ve vitamin D eksikliğinin (p:0,865) mortalite üzerine belirleyici etkilerinin olmadığını tespit ettik.

Sonuç olarak kritik hasta çocuklarda vitamin D eksikliği görülme oranı yüksektir. Kemik gelişimi ve immünyetede D vitamininin rolü göz önüne alındığında, vitamin D eksikliği için risk faktörü olan kritik hasta çocukların taranması ve etkili replasman tedavisinin uygulanması önem taşımaktadır.

Yapılacak prospektif kontrollü çalışmalarla hastalık süresi, ağırlığı ve prognoz ile ilişkisi net olarak değerlendirildiğinde, ucuz bir tedavi ile riskler azaltılabilir. Optimal vitamin D dozu, verilmiş yöntemi ve güvenlik profilinin belirlenmesi için de yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Kritik hastalığı nedeniyle ÇYBÜ'nde izlenen 97 hastada yatış sırasında ortalama D vitamini seviyesini 20,3±/-(10,9) ng/ml bulduk.

2. Hastalarımızda D vitamini eksikliği sıklığı %57,7 bulundu. D vitamini eksikliği olan hastaların ortalama yaş ortalama 45,0 ay (17,0-111,0), vitamin eksikliği olmayanlara göre ortalama 20,0 ay (7,5-66,0) yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,021). Yaş arttıkça D vitamin düzeylerinin; ülkemizde ve dünyada hayatın ilk yıllarında D vitamini profilaksisine önem verilmesi ancak daha büyük yaşlarda D vitamini kullanımına gereken özenin gösterilmemesinin neden olduğunu düşünmekteyiz.

3. D vitamini eksikliği olan hastalarda ortanca vücut ağırlığı 16,0 kg (10,0-27,0), vitamin eksikliği olmayanlara göre ortanca 10,0 kg (7,0-17,0) daha yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,003). D vitamini eksikliği olanların ortanca boy değeri 102,0 cm (80,0-128,0), vitamin eksikliği olmayanlara göre ortanca 81,5 cm (68,0-107,0) yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,004). D vitamini düzeyine göre diğer değişkenler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

4. D vitamini düzeyine göre PRISM skoru ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmış, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05)

5. Yaşayan hastalarda ortalama prism skorunun 11,3±6,6, Kaybedilen hastalara göre 26,9±9,1 düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001). Yaşayan hastalarda ortalama Ca düzeyi ortalama 9,2 mg/dl (8,7-9,7), kaybedilen hastalara göre ortalama 8,8 mg/dl (8,3-9,1) yüksek olduğu saptanmıştır (p: 0,028).

6. Sepsisi olan hastalarda mortalite oranının (%23,4), sepsisi olmayan hastalara göre (%3,0) yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,010). İnotrop infüzyonu ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranı (%61,9), inotrop infüzyonu olmayanlara göre (%3,9) yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda mortalite olanların oranı (%33,3), mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlara göre (%2,0) yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001). Yaşayan hastalarda ortalama mekanik ventilatör süresinin 5,0 gün (%1,0-%12,0), kaybedilen hastalara göre 13,0 gün (%10,0-%45,0) düşük olduğu saptanmıştır (p:0,001). Yaşayan hastalarda ortalama

yoğun bakım yatış süresinin ortalama 7,0 gün (%4,0-%14,0), kaybedilen hastalara göre ortalama 14,5 gün (%9,5-%35,5) düşük olduğu saptanmıştır (p:0,0011).

7. Çalışmamızda 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.

8. Sonuç olarak kritik hasta çocuklarda vitamin D eksikliği görülme oranı yüksektir. Kemik gelişimi ve immünitide D vitamininin rolü göz önüne alındığında, vitamin D eksikliği için risk faktörü olan kritik hasta çocukların taranması ve etkili replasman tedavisinin uygulanması önem taşımaktadır. Yapılacak prospektif kontrollü çalışmalarla hastalık süresi, ağırlığı ve prognoz ile ilişkisi net olarak değerlendirildiğinde, ucuz bir tedavi ile riskler azaltılabilir. Optimal vitamin D dozu, verilmiş yöntemi ve güvenlik profilinin belirlenmesi için de yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

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.** *Pediatric 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, Çalıköglü 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, Đsobel 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, physiology, 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-
- 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 preconcept to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54:1092-102.
- 74. Sahu M, Das V, Aggarwal 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 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃. *Bone* 2007;40:1517-28.
- 81. Anderson PH, Atkins GJ, Findlay DM, O'Loughlin 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. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C.** Regulatory T cells, inflammation and The allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120:86-95.
- 83. Mora JR, Iwata M, von Andri an UH.** Vitamin effects on The immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:685–698.
- 84. Barnes PJ.** New Concepts In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med* 2003; 54:113.
- 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. Liu E, Meigs JB, Pittas AG.** Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in The Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1627-1633.
- 89. Ashraf A, Alvarez J, Saenz K.** Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3200-3206.
- 90. Pittas AG, Sun Q, Manson JE.** Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010; 33:2021-2023.
- 91. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C.** Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19:666-671.
- 92. Forouhi NG, Luan J, Cooper A.** Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008; 57:2619-2625.
- 93. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS.** Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from The National Health and Nutrition examination Survey. *Diabetes Care* 2010; 33:1236-1238.
- 94. Apperly FL.** The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941;1:191-5. 62

- 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. Diaz VA, Mainous AG 3rd, Carek PJ.** The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for Health disparities. *J Am Board Fam Med* 2009; 22:521-527.
- 98. Aksoy H, Aktay F, Kurtul N.** Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathyroid hormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem* 2000; 33:47-51.
- 98. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD.** The role of Vitamin D and calcium in Type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and 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, Järvelin MR, Virtanen SM.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
- 105. Tsoukas CD, Provini DM, Manolagas SC.** 1,25 Dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984; 14:423-430.
- 106. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F.** Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185-197.

- 107. Cantorna MT, Mahon BD.** Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease. *Exp Biol Med* 2004; 29: 1136-1142.
- 108. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M.** Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and The immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1717-1720.
- 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. Lin WY, Wan L, Tsai CH.** Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's Thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2006; 20:109-112.
- 112. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D.** Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1949-1956.
- 113. Walker MD, Fleischer J, Rundek T.** Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3849-3856.
- 114. Kendrick J, Targher G, Smits G.** 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:255-260.
- 115. Krause R, Buhning M, Hopfenmüller W.** Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352:709-710.
- 116. Sugden JA, Davies JJ, Witham MD.** Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25:320-325.
- 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; 111: 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, Martínez-Camblor 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.** Vitamin D: 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;10:17.
- 138. Pilz S, Marz W, Wellnitz B.** Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3927-3935.
- 139. J. Dayre McNally, Karin Amrein.** Vitamin D Deficiency in Pediatric Critical Care. *J Pediatr Intensive Care* 2015;doi [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0036-1583285](http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1583285).
ve (Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critically illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2011;25:769-81
- 140. Patricia García-Soler, Antonio-Martínez, Vanessa, Rosa-Camacho, Juan Antonio Lillo-Munoz, Guillermo Milano-Manso.** Vitamin D deficiency and morbimortality in critically ill paediatric patients. *An Pediatr (Barc).* 2017;87:95-103
- 141. Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, et al.** Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics.* 2012;130:421-8
- 142. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, Borregaard N, Modlin RL, Hewison M.** Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol.* 2009 Apr 1; 182(7):4289-95
- 143. Krishnan A, Ochola J, Mundy J, et al.** Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R216

- 144. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, Tangpricha V.** Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *Journal of Translational Medicine.* Apr 23.2009 7:28
- 145. Aşiloğlu N, Çiğdem H, Paksu ŞM.** Serum Vitamin D Status and Outcome in Critically Ill Children. *Indian J Crit Care Med* 2017;21:660-4).
- 146. Elmoneim AA, Alrhili RM, Alrehaili ML, Alrehaili AS, Alrohily A, Zolaly M, et al.** *Pediatr Ther* 2016;6:2
- 147. Daya ID, Kumar S, Sachdeva N, Kumar R, Singh M, Singhi S.** Fall in vitamin D levels during hospitalization in children. *Int J Pediatr* 2014;2014:291856).
- 148. Kiran B. Hebbar, Michael Wittkamp, Jessica A. Alvarez, Courtney E. McCracken, and Vin Tangpricha** Vitamin D Deficiency in Pediatric Critical Illness. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014 December 1; 1(4): 170–175.
- 149. Wittkamp M.** Prevalence of vitamin d deficiency in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med* 2012;40:1-328.doi:10.1097/01.ccm.0000424539.41200.ac
- 150. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK.** Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(6):713–720. Yi HJ, Jeong JH, Jin ES, Shin IY, Hwang HS, Moon SM. Evaluation of vitamin D level in patients from neurosurgical intensive care unit. *Neural Regen Res* 2013;8(16):1528–1534).
- 151. Saboktakin L, Bilan N, Behbahani A, Esmailnasab N.** Comparison of mortality in critically ill children admitted to the intensive care unit with and without vitamin D treatment. *Int Curr Microbiol App Sci* 2016;5:867-875.
- 152. Lodha R, Shah R, Gupta N, Irshad M, Kabra SK.** Vitamin D levels in critically ill children. *Ped Crit Care* 2014;15:suppl-p59-60
- 153. Jhuma Sankar, Wonashi Lotha, Javed Ismail, C. Anubhuti, Rameshwar S. Meena and M. Jeeva Sankar.** Vitamin D deficiency and length of pediatric intensive care unit stay: a prospective observational study. *Ann. Intensive Care* (2016) 6:3.
- 154. Abeer Abd Elmoneim, Reham Masoud Al Rhili, Marwah Abdullah Al Rehaili, Marwah Lafi Al-Rehaili, Amal Salman Alrehaili, Shrouq Khaled Alrohily, Mohammed Zolaly, Abd Alrahman Alhojaili, Redah Alarabi and Ehab S Abd EL-moneim** Vitamin D Level in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Patients: Its Relation to Severity of Illness *Pediatr Ther* 2006;6: 293. doi:10.4172/2161-0665.1000293

155. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS, et al. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2012;38:2055–62. 6.

156. Ebenezer K, Job V, Antonisamy B, Dawodu A, Manivachagan MN, Steinhoff M. Serum vitamin D status and outcome among critically ill children admitted to the pediatric intensive care unit in South India. *Indian J Pediatr.* 2015. doi:10.1007/s12098-015-1833-0

157. Emma S, Chambers Catherine M. The Impact of Vitamin D on Regulatory T Cells *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11:29–36.



ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel bilgiler

Adı Soyadı: GİZEM KAYNAR BEYAZ
Doğum tarihi ve Yeri: 31-03-1986, TRABZON
Medeni Durumu: Evli
İletişim adresi: gizemkaynar@gmail.com
Telefon: 05058061142
Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

II. Eğitimi

1992-1997 Dumlupınar İlköğretim Okulu
1997-2000 Cumhuriyet Orta Okulu
2000-2004 Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi
2005-2006 Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
2006-2011 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp
2013-2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

III. Ünvanları

IV. Mesleki Deneyimi

V. Üye olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI.Bilimsel İlgi Alanları

Yenidoğan konvüzyonları, sunum

Sürfaktanın yapısı ve yenidoğanda sürfaktan tedavisi, sunum

Kalıtsal trombofililere yaklaşım, makale sunumu

Akut karaciğer yetmezliği, sunum

Raşitizm ve D vitamini metabolizması, sunum

Genetik terminoloji sunum

Proteinüriye yaklaşım, sunum

Rikets ile başvuran tirozinemi olgusu, poster

Çocukluk çağında nadir bir olgu: Böbrek absesi, poster

Alkali madde içimi sonrası ağır özefajit ve striktür oluşumu, poster

Büyük peptik ülserle bağlı abondan kanama olgusu, poster

VII.Bilimsel Etkinlikler

VIII.Diğer Bilgiler

3.Marmara pediatri günleri -Nörolojik gelişim kursu Şubat 2016

Ümraniye Eğitim ve araştırma Hastanesi -Neonatal resusitasyon programı Kasım 2014

EK-1

PRİSM SKORLAMASI

Değişken	İnfant	Çocukluk yaş grubu (toplam)	Çocuk	Skor
Sistolik KB mmHg	>160		>200	6
	130-160		150-120	2
	66-129		66-149	0
	55-65		65-75	2
	40-54		50-64	6
	<40		<50	7
Diastolik KB mmHg		>100		6
		<100		0
Kardiak nabız/dk	>160		>150	4
	<160		<150	0
Solunum sayısı/dk	>90		>70	5
	61-90		51-70	1
PaO ₂ /FiO ₂		200-300		2
		<200		3
PaCO ₂		>65		5
		51-65		1
Glasgow Koma Skoru		<8		6
Pupil Reaksiyonu		Anizokorik-Dilate		4
		Fiks -dilate		10
PZ/APTZ		1.5 × Kontrol		2
Total Billurubin (mg/dl)		>3.5		6
K (mmol/l)		>7.5		5
		6.5-7.5		1
		3.5-6.5		0
		3-3.5		1
		>3		5
Ca (mg/dl)		>15		6
		12-15		2
		8-12		0
		7-8		2
		<7		6
Glukoz (mg/dl)		>400		8
		250-400		4
		60-250		0
		40-60		4
		<40		8
Bikarbonat (mEq/dl)		<16		3
		16-32		0
		>32		3

PRISM tahmini ölüm riski: $R/1+R$ $R=0.207 \times (PRISM)-0.005 \times (Ay \text{ olarak yaş})-40782^{10}$