T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN OLGULARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

TEZ ARAŞTIRMACISI
DR.TUĞÇE GÜZELKAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. HANDAN ALP

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 07.06.2018 tarih ve 42190979-01-02/E.1800174151 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dr. Tuğçe GÜZELKAŞ' ın **"Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olgularda D Vitamini Düzeyi ve Mortalite ile İlişkisi"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 11.06.2018 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Handan ALP
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Atilla ÇAYIR
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... *iii*

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... *iv*

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... *v*

TEŞEKKÜR ..... *vii*

ÖZET ..... *viii*

ABSTRACT ..... *x*

1. GİRİŞ VE AMAÇ *1*

2. GENEL BİLGİLER *3*

2.1.D Vitamininin Tarihçesi **3**

2.2. D Vitamininin Tanımı **4**

2.3. D Vitamininin Sentezi **5**

2.4. D Vitamininin Etki Mekanizması **6**

2.5. D Vitamininin Metabolizması **8**

2.6 D Vitamini Düzeyini ve Sentezini Etkileyen Endokrin, Metabolik ve Edinsel Nedenler **9**

2.6.1. Parathormon 9

2.6.2. Kalsitonin 10

2.6.3. Büyüme Hormonu 11

2.6.4. Kalsiyum 11

2.6.5. Fosfor 13

2.6.6. Ağır Metaller 14

2.7. D Vitamini Optimal Düzeyleri **14**

2.8. D Vitamini Desteği **14**

2.9. D Vitamini Eksikliği **16**

2.10. D Vitamininin Organizmaya Etkileri **18**

2.10.1. D Vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri 18
2.10.2. D Vitamininin Antineoplastik Etkileri 19
2.10.3. D Vitaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri 20
2.10.4. D Vitamininin Obezite İle İlişkisi 21
2.10.5. D Vitamininin Diyabet İle İlişkisi 21
2.10.6. D Vitamininin Solunum Yolu Hastalıkları İle İlişkisi 22
2.10.7. D Vitamininin Santral Sinir Sistemi Hastalıkları İle İlişkisi 23

2.11. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Değerlendirilmesi 24

2.12. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda D Vitamininin Önemi 24

2.13. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda D Vitamini Desteği 25

2.14. PRISM (Pediyatrik Mortalite Riski) Skorlaması 26

3. GEREÇ VE YÖNTEM 27

4. BULGULAR 31

5. TARTIŞMA 50

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 60

7. KAYNAKLAR 63

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 1,25(OH)D-VDR Kompleksinin Görev Aldığı Yerler

Tablo 2. Yaşa Göre Serum Kalsiyum Düzeyi

Tablo 3. Yaşa Göre Serum Fosfor Düzeyi

Tablo 4. Serum D Vitamini Düzeylerine Göre Tanımlar

Tablo 5. IOM 2011 Verilerine ve Endokrin Topluluğu 2011 Verilerine Göre Önerilen Günlük Alınması Gereken D Vitamini Dozları ve Tolere Edilebilen Maksimum Günlük Doz Miktarı

Tablo 6. Rikets Evresine Göre Biyokimyasal Bulgular

Tablo 7. Riketsin Klinik Bulguları

Tablo 8. D Vitamini Tedavi Protokolü

Tablo 9. D Vitamininin Antineoplastik Etkileri

Tablo 10. D Vitaminin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Tablo 11. Pankreasın Beta Hücresi Yıkımından Sorumlu Mekanizmalar

Tablo 12. PRISM III Skorlaması

Tablo 13. Yaşa Göre ALP Düzeyleri

Tablo 14. Olguların Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 15. Olguların Başvuru Nedenleri

Tablo 16. Olgulara Eşlik Eden Kronik Hastalıklar

Tablo 17. Olguların Demografik Özellikleri

Tablo 18. Olguların Biyokimyasal Parametreleri

Tablo 19. Olguların Yatış Nedenlerinin Mevsimlere Göre Oranı

Tablo 20. D Vitamini Düzeylerine Göre Biyokimyasal Parametreler

Tablo 21. D Vitamini Düzeylerine Göre Olguların Demografik Özellikleri

Tablo 22. Bir Yaş Altı Bebeklerin D Vitamini Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi

Tablo 23. D Vitamini Düzeylerine Göre PRISM III Skor Ortalaması ve Mortalite Yüzdeleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D Vitamininin Biyokimyasal Yapısı

Şekil 2. D Vitamini Sentezi

Şekil 3. D Vitamininin Etki Mekanizması

Şekil 4. D Vitamininin İnaktivasyonu

Şekil 5. Parathormon ve Kalsitoninin Kan Hemostazına Etkileri

Şekil 6. Kalsiyum Metabolizması

Şekil 7. D Vitamini Eksikliği ve Potansiyel Sağlık Sonuçlarının Başlıca Nedenlerinin Şematik Gösterimi

Şekil 8. Olguların Mevsimlere Göre Dağılımı

Şekil 9. Olguların Yatış Nedenleri

Şekil 10. Mekanik Ventilasyon, Vazopressör/İnotropik Destek, Mortalite Oranları

Şekil 11. Olguların 25(OH)D ve PTH Düzeylerinin Dağılımı

Şekil 12. Olguların Ca, P ve ALP Düzeylerinin Dağılımı

Şekil 13. Olguların Başvurdukları Mevsimler ve Kronik Hastalık Durumları

Şekil 14. Olguların 25(OH)D Düzeylerine Göre Sınıflandırılması ve Yüzdeleri

Şekil 15. Yaşa Göre Vitamin D Düzeyi

Şekil 16. Yatış Tanılarına Göre Olguların 25(OH)D Düzeyleri

Şekil 17. D Vitamini Alım Öyküsünün D Vitamini Düzeyine Göre Sınıflandırılması

Şekil 18. D vitamini-Ca Korelasyon Grafiği

Şekil 19. D vitamini-PTH Korelasyon Grafiği

Şekil 20. D vitamini-Yaş Korelasyon Grafiği

Şekil 21. D vitamini-PRISM III Korelasyon Grafiği

Şekil 22. D Vitamini Düzeylerine Göre PRISM III Skorlarının Box Plot Grafiğinde Gösterilmesi

Şekil 23. D Vitamini Düzeylerine Göre Mortalite Oranları

Şekil 24. Yoğun Bakımda Takip Edilen Olguların Sağkalımları

Şekil 25. Yoğun Bakımda Takip Edilen Olguların D Vitamini Düzeylerine Göre Sağkalımları

SİMGELER VE KISALTMALAR

PRISM III: Pediatrik Mortalite Riski Skorlaması III

ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

Vitamin D2: Ergokalsiferol

Vitamin D3: Kolekalsiferol

25(OH)D: 25-Hidroksi-Vitamin D (Kalsidiol)

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

DVBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein

VDR: Vitamin D Reseptörleri

UV: Ultraviyole

IU: Uluslararası Ünite

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

PKA: cAMP Bağımlı Protein Kinaz

MAP: Mitojen Aktive Edici Protein

FGF23: Fibroblast Büyüme Faktörü-23

PLC: Fosfolipaz C

PKC: Protein Kinaz C

IP3/DAG: İnositol Trifosfat/ Diaçil Gliserol

RXR: Retinoik Asit X reseptörü

CYP24: 24-Hidroksilaz Enzimi

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

ALP: Alkalen Fosfataz

PTH: Parathormon

Somatomedin: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IOM: Instuty Of Medicine

IL: İnterlökin

TGF: Tümör Büyüme Faktörü

Th: Yardımcı T Hücresi

IFN: İnterferon

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

CD4: Cluster Of Differentiation 4 (Yardımcı T Hücresi)

CD25: T Hücre Aktivasyonu İçin Klasik Bir Belirteç Olan IL-2Rα Zinciri

CD8: Süpresör T Hücresi

Fox P3: CD4+CD25+ Hücrelere Dönüşmek İçin Gerekli Transkripsiyon Faktörü

DM: Diyabetes Mellitus

MS: Multipl Skleroz

ALS: Amiyotrofik Lateral Skleroz

GKS: Glasgow Koma Skoru

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren engin bilgi ve tecrübesini her zaman paylaşan, her konuda varlığını, desteğini, samimiyetini hissettiren saygı değer öğretmenim, tez danışmanım Prof. Dr. Handan Alp başta olmak üzere, Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zerrin Orbak'a, tezimin başından sonuna kadar bana sağladığı her türlü destekten dolayı Yrd. Doç. Dr. Halil Keskin'e ve üzerimde emekleri olan tüm öğretmenlerime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta yol göstericilerim olan tüm kıdemlilerim olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma, hemşireler, sekreterler ve tüm sağlık personellerine;

Hayata gözümü açtığım ilk günden itibaren beni bugünlere kadar yetiştiren, maddi, manevi desteklerini esirgemeyen, sonsuz sevgi ve emeklerini sunan annem, babam ve abilerime;

İyi günde, kötü günde yanında olmaktan ve yanımda olmasından gurur duyduğum her zaman sevgiyle varlığını hissettiğim, uzmanlık eğitimim boyunca en büyük destekçim, sevgili eşim Dr. İsmail Güzelkaş'a ve hayatıma girdiği ilk saniyeden itibaren bana annelik duygusunu ve onurunu yaşatan biricik kızım İnci'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğçe Güzelkaş

ÖZET

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN OLGULARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: D vitamini öncelikli olarak kemik metabolizmasında önemli rol oynayan bir vitamindir. Aynı zamanda steroid yapıda bir hormon olan bu vitaminin enfeksiyonlardan koruyucu, otoimmun sistemi destekleyen, antineoplastik, kardiyovasküler ve santral sinir sistemleri üzerine çeşitli yollardan etkileri de gösterilmiştir. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen olgularda D vitamini düzeyinin belirlenmesi, D vitamini düzeyinin mortalite indeks belirteci olan PRISM III skoru ve mortalite ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine 01/01/2016-01/01/2017 tarihleri arasında yatırılan toplamda 200 olgu alındı. Olguların demografik verileri, PRISM III skoru ile serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon ve vitamin D düzeyleri kaydedildi. 25(OH)D düzeylerine göre eksiklik (12 ng/ml'nin altı), yetersizlik (12-20 ng/ml), yeterlilik (20-100 ng/ml), fazlalık (100 ng/ml'nin üzeri) olarak gruplandırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan olguların ortalama D vitamini düzeyi 22,8±13,8 ng/ml idi. Olgularımızın %23,5'inin D vitamini düzeyi 12 ng/ml'nin altındaydı. %52'sinin ise D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin üzerindeydi. Bir yaş altı bebeklerde D vitamini eksikliği/yetersizliği sıklığı %26,9 iken, 1 yaş üzerinde bu oran %58,6'ya kadar yükselmekteydi. Yaş küçüldükçe D vitamini düzeyi artmaktaydı, 1 yaş altı olgularda D vitamini düzeyleri en yüksekti. Nefrolojik, hematolojik, onkolojik hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları ile endokrin ve metabolizma hastalıklarının dahil edildiği grupta D vitamini düzeyi 18,8±16,4 ng/ml ile düşüktü. Olgularımızın %25,5'i D vitamini kullanmaktaydı ve bu olguların tamamında D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin üzerindeydi. D vitamini eksik olanların PRISM III skoru ortalaması, yeterli olanlara göre daha yüksekti. D vitamini ile PRISM III skoru arasında negatif yönde bir korelasyon vardı. D vitamini düzeyi 12 ng/ml'nin altında

olanların mortalite oranı %25,5 iken, 12 ng/ml'nin üzerinde olanlarda %19,6 idi. D vitamini düzeyi yeterli olanların sağkalım süreleri daha uzundu.

Sonuç: Çalışmamızda yer alan olgularımızın D vitamini ortalaması 22,8±13,8 ng/ml idi. Yaş arttıkça D vitamini düzeyinin düşmesi D vitamini profilaksisinin 1 yaştan sonra da tüm pediatrik yaş grubunda devam edilmesi gerektiğini düşündürdü. Kronik hastalarda D vitamini düzeylerinin diğer olgulara göre daha yüksek olması; kronik hastaların yakın takip ve tetkik edilip sıklıkla D vitamini tedavisi almasına bağlı olabilir. D vitamini düzeyi eksiklik seviyesinde olanların PRISM III skoru diğer olgulara göre daha yüksekti. Mortalite ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ancak D vitamininin yeterli seviyelerde olmasının sağkalım sürelerini olumlu yönde etkilediği görüldü. Literatür taramalarımız ve bizim sonuçlarımız yoğun bakım ünitesinde yatan çocuklarda D vitamini eksikliği ve/veya D vitamini yetersizliğinin mortalite skorları ve mortalite ile ilişkisini belirleyecek daha fazla çalışmalara gereksinim olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: PRISM, D vitamini, Mortalite, Çocuk Yoğun Bakım

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVEL AND MORTALITY IN THE CASES WERE FOLLOWED IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Introduction and Objective: Vitamin D is a vitamin that plays an important role in bone metabolism. At the same time this vitamin is a steroid hormone which also shown protective against infections, support autoimmune system, antineoplastic, cardiovascular and central nervous system effects in various ways. In this study, it was aimed to determine the level of vitamin D in the cases followed up in the pediatric intensive care unit and to evaluate whether the vitamin D level is associated with the mortality index PRISM III score and mortality.

Method: In our study, 200 patients who hospitalizated in Atatürk University Pediatric Intensive Care Unit between 01/01/2016-01/01/2017 were included. Demographic data, PRISM III scores, serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathormone and vitamin D levels were recorded. 25(OH)D levels were grouped as deficiency (below 12 ng/ml), insufficiency (12-20 ng/ml), sufficiency (20-100 ng/ml) and excess (above 100 ng/ml).

Findings: The mean level of vitamin D in the study was 22.8 ± 13.8 ng / ml. Vitamin D level of 23,5% of our cases were below 12 ng / ml. Vitamin D level of 52% had above 20 ng / ml. In 26,9% of infants under 1 year, vitamin D was deficient and / or insufficient, while this ratio increased to 58,6% over one year. Vitamin D levels were higher when the age was smaller, while vitamin D levels were highest at the first year of life. Vitamin D levels is low in patients with nephrological, haematological, oncological diseases, gastrointestinal system diseases and endocrine and metabolic diseases (18,8 ± 16,4 ng / ml). 25.5% of our cases were using vitamin D and all of these cases had vitamin D level above 20 ng / ml. The mean PRISM III score of those who had vitamin D deficiency was higher than those who were sufficient. There was a negative correlation between vitamin D and PRISM III score. The mortality rate of patients with vitamine D levels below 12 ng / mL was 25,5%, while those with levels

above 12 ng / mL were 19,6%. Patients with adequate vitamin D levels had longer survival times.

Conclusion: The mean vitamin D level of our cases was insufficient (22.8 ± 13.8 ng / ml). Decrease in vitamin D level as age increases suggested that vitamin D prophylaxis should be continued in all pediatric age groups after 1 year of age. Vitamin D levels in chronic patients are higher than in other cases; may be due to close follow-up and examination of chronic patients and frequent D vitamin therapy. Patients with a deficiency of vitamin D level had a higher PRISM III score than the others. There was no significant correlation between mortality and vitamin D levels however ıt was observed that the presence of vitamin D in sufficient levels affected the survival times positively Our literature review and our results showed that there is a need for more studies to determine the association of vitamin D deficiency and / or insufficiency with mortality scores and mortality in children who hospitalized in intensive care unit.

Key words: PRISM, Vitamin D, Mortality, Pediatric Intensive Care

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamininin kemik mineral metabolizmasında rol almakla birlikte günümüzde birçok önemli fizyolojik süreçte yer aldığı tespit edilmiştir[1-3]. D vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır[4, 5]. D2 ve D3 vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır. Ciltteki 7 dehidrokolekalsiferol güneş ışınları tarafından emilerek previtamin D3'e ve bu da vücut ısısı ile vitamin D'ye dönüşür. Yine bu ışınlar sayesinde fazla D vitamini inaktif metabolitlerine dönüşerek vücut toksisiteden korunur[6].

Vitamin D oluştuğunda sitokrom P450-25 hidroksilaz enzimi ile karaciğerde 25-hidroksi-vitamin D'ye [25(OH)D] ardından da 1-α-hidroksilaz enzimi ile böbrekte aktif vitamin D formu olan 1,25-dihidroksi-vitamin D'ye [1,25(OH)D] dönüşür[2]. Bu yolda parathormon kullanılır. Parathormon kan fosfor düzeyini azaltarak 1-α-hidroksilaz enzimini aktive ederken, 1-α-hidroksilaz enzimi ise 25(OH)D'nin 1,25(OH)D'ye dönüşümünü katalize eder. Parathormon sentezi serum kalsiyum ve fosfor düzeyi tarafından regüle edilir[2, 7].

Vitamin D asıl etkisini kemik mineral metabolizması üzerinde gösterir[6]. Eksikliği osteoporoz ve erişkinlerde kemiğin diğer bir hastalığı olan osteomalaziye, çocuklarda ise raşitizme neden olur[8, 9]. Literatürde vitamin D eksikliğinin ayrıca bazı enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, kanser, multipl skleroz, romatoid artrit, tip 1 diyabet, crohn hastalığı gibi birçok hastalıkta daha sık görüldüğü gösterilmiştir[10-17].

D vitamini günümüzde halen yoğun olarak araştırılmakta olan bir konudur. Literatürde D vitamini eksikliğinin mortalite üzerine etkili olabileceğine dair çalışmalar yer almaktadır[18-21]. Gerek yetişkin, gerekse pediatrik hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında kritik hastalarda D vitaminin eksikliğinin mortalite ve mortalite skorları üzerine etkisini araştıran çalışmalar halen yeterli değildir[19-25]. Bu çalışmada çeşitli nedenlerle çocuk yoğun bakım ünitesinde takip

edilen olgularda D vitamini düzeyinin belirlenmesi, D vitamini eksikliği ve/veya yetersizliğinin mortalite indeks belirteci olan PRISM III ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasında, kemik gelişiminde önemli olan D vitamini bir vitamin olmaktan çok steroid yapıda bir hormondur[2]. Güneş ışınlarının etkisi ile ciltte sentezlenir, sırasıyla karaciğer ve böbrekte aktive olur[1]. Bir kısmı dolaşıma girip vücutta önemli birçok mekanizmada rol alırken, bir kısmı da yağ dokuda depo edilir[1, 26].

Konum itibari ile D vitamini sentezi için yeterli güneş ışınlarına maruz kalınmasına rağmen enlem düzeyleri gibi coğrafi koşullar, hava kirliliği, uygun olmayan beslenme ve etnik sebeplerden dolayı ülkemizde D vitamini düzeyleri yetersizdir[27, 28].

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 verilerine göre Türkiye genelinde 12 bölgede 0-5 yaş grubu çocuklarda D vitamini kullanımının en fazla olduğu il İstanbul iken, en düşük olduğu bölge Kuzeydoğu Anadolu bölgesidir. 6-11 yaş grubu çocuklarda ise besin desteği olarak D vitamini kullanımına rastlanmamıştır. 12 yaş üstü bireylerde D vitamini kullanım oranı %1,1 iken bu grupta en çok kullanımın ileri yaş hasta grubunda (65-74 yaş) olduğu görülmüştür[29].

Son 10 yılda gelişmiş ülkelerde rikets vakalarının artması, D vitamini takviye dozlarının gözden geçirilmesine ihtiyaç duyulması, D vitamininin kemik dışı etkilerine ilginin artması, D vitamini eksikliğinin başta anneler olmak üzere erişkinlerdeki öneminin anlaşılması ve “Subklinik D Vitamini Eksikliği” tanımının öne çıkması ile D vitamini ve eksikliği yeniden güncel bir konu haline gelmiştir[30].

2.1. D Vitamininin Tarihçesi

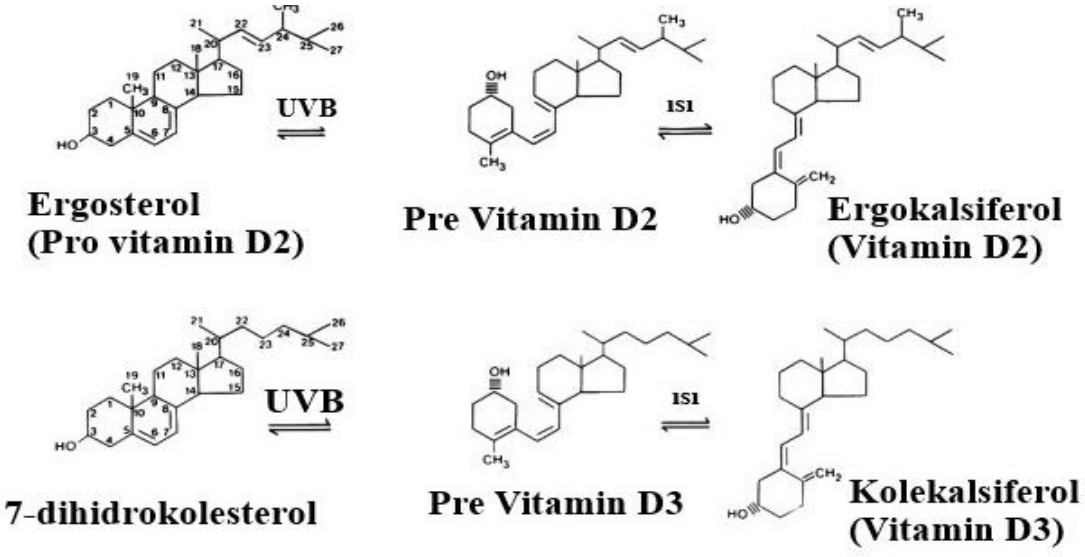
D vitamininin ilk keşfi ikinci yüzyıla dayanmaktadır. Efesli Soranus ilk kez ikinci yüzyılda çocuklarda görülen kemik hastalığından söz etmiştir. 17. yüzyılda İngiltere’de Glisson bu hastalığın evden dışarı çıkmayan zengin çocuklarda daha sık görüldüğünü fark etmiş ve bu durumu "İngiliz hastalığı" olarak tariflemiştir[31]. Yunanca’da ekstremitelerde eğilme, bükülme anlamına gelen "rachitides" tanımı ise

yine Glisson tarafından yapılmış ve 1650'lerden itibaren bu hastalık raşitizm olarak adlandırılmıştır[32].

1822 yılında Polonyalı kimyager ve biyolog Sniadecki raşitizmin önlenmesinde güneş ışığının iyileştirici bir etkisi olduğunu söylemiştir[5]. Yaklaşık 100 yıl kadar sonra 1919'da Alman bilim adamı Huldschinsky raşitizmi cıvalı-ark lambası ile tedavi etmiş ve ultraviyole (UV) ışının tedavideki önemini vurgulamıştır[33]. Aynı dönemlerde Edward Mellanby raşitizmin balık yağı ile önlenebileceğini söylemiş, yağda eriyen vitamin D yapısını tanımlamıştır[2]. D vitamininin kimyasal yapısı 1930'larda ortaya konmuş, 1950'lerde ise D vitamininin kalsiyum içeren yiyeceklerle arasında bağlantısı olduğu keşfedilmiştir. Bu yıllardan itibaren D vitamini ile ilgili çalışmalar hız kazanmış, sadece raşitizm ile ilgili değil, birçok hastalıkta rolü olabileceği düşünülmüştür[34, 35]

2.2. D Vitamininin Tanımı

Yağda eriyen vitaminler grubundan olan D vitamini maya ve mantarlardaki ergosterolden UV ışık altında üretilen ergokalsiferol ile hayvanlarda cilt altı yağ dokusundaki 7 dihidrokolesterolden UV ışık etkisiyle üretilen kolekalsiferol yapısının ortak adıdır. Ergokalsiferol yapısı vitamin D2, kolekalsiferol yapısı ise vitamin D3 olarak adlandırılmaktadır[8, 36] (Şekil 1).



Şekil 1. D Vitamininin Biyokimyasal Yapısı[37] (Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism Of Action, And Clinical Applications. *Chemistry & Biology*. 2014;21(3):319-329 isimli kaynaktan alınarak değiştirilmiştir.)

Vitamin D2 ve D3 eşit biyolojik güce sahiptirler, 1 IU vitamin D 0,025 µg kalsiferole denk gelmektedir[38]. İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir[1, 39].

Vitamin D renksiz ve kokusuz kristaller şeklindedir, suda çözünmez, yağda çözünür haldedir. Isıya ve oksijene karşı duyarlı değildir[40].

2.3. D Vitamininin Sentezi

Vitamin D2 bitki ve mayalarda bulunur[41]. Besinlerle vitamin D2 prohormonu ergosterol olarak alınır ve cildin UV ışınlarına maruz kalması sonucu ergokalsiferole dönüşür. Ergokalsiferol de karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-α-hidroksilaz enzimleri ile hidroksillenerek etkin form olan 1,25(OH)D yapısını oluşturur[3].

Diyetle alınan D2 ve D3 vitamini proksimal ince bağırsaklara gelerek buradan emilir, sonrasında D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) ile karaciğere taşınır[1, 42].

Karaciğerde sentezlenen 7-dihidrokolesterol ciltte malpighi tabakasına yerleşir[43]. Diyetle alınandan ziyade D vitaminin %95 kaynağı budur. 7-dihidrokolesterol 290-310 nm dalga boyundaki UVB ışınlarının etkisi ile fotolize uğrar ve previtamin D3'e, previtamin D3 de vücut ısısı ile vitamin D3'e dönüşür ve karaciğere gelerek biyoaktivasyona uğrar[43].

D vitamini biyoaktivasyonunda ilk basamak karaciğerdeki mikrozomal 25 hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyondur. Bu basamakta oluşan 25(OH)D kalsidiol olarak da bilinir ve vücuttaki D vitamini deposunun en güvenilir göstergesidir[44, 45]. Biyoaktivasyonda görevli ikinci basamak ise böbrekte 1-α-hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyondur. Bu basamakta oluşan 1,25(OH)D de kalsitriol olarak bilinir ve D vitamininin etkilerinden sorumlu olan aktif formudur[44, 45] (Şekil 2).

D vitamininin biyosentezinde ve biyoaktivasyonunda dışarıdan etki edebilecek birçok faktör vardır. Bunları kısaca özetlemek gerekirse;

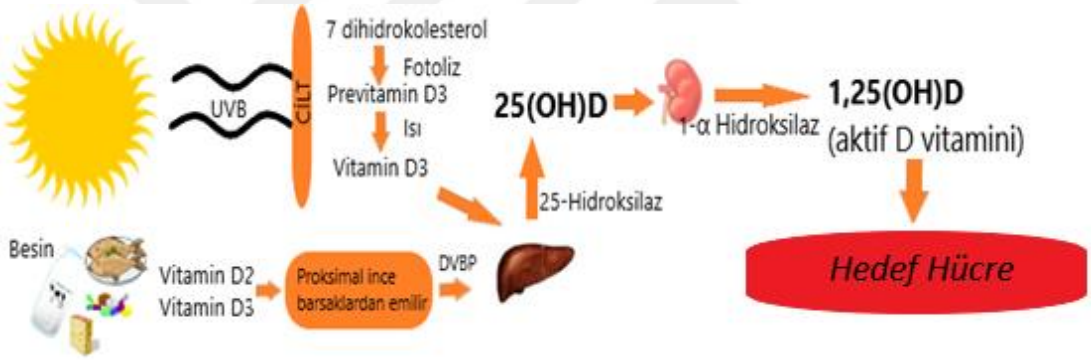
1-D vitamininin ciltten fotolizi için güneş ışınları gerekmektedir, bu ışınlar 290-315 nm boyutundaki ultraviyole B (UVB) ışınları olmalıdır. Bu değerlerin altında veya üstünde fotoliz mümkün değildir. Camlardan 315 nm altındaki güneş ışınları geçemediğinden cam arkasından güneşlenmenin D vitamini sentezine faydası yoktur[46, 47].

2-Mevsimler, hava kirliliği, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), güneşlenme süresi ve saati, giyim tarzı D vitamini sentezini etkilemektedir. Güneşlenme için en uygun zaman dilimi 11.00-15.00 arasındadır[48, 49].

3-Güneş kremlerinin de vitamin D düzeylerinin üzerine olumsuz etkileri vardır. Faktör düzeyleri 15 ve üzerinde olan güneş kremleri güneş ışınlarının %99 oranında deriye ulaşmasını önler[50, 51].

4-Koyu renk cilde sahip kişilerin ciltlerinde yeterli D vitamini oluşumu için beş kat daha uzun süre gerekirken, 70 yaşındaki bir kişide ciltte D vitamini oluşumu 20 yaşındaki bir kişinin ancak dörtte biri kadardır[52].

5-Annelerin D vitamini düzeyi normalse bebekler için sadece bezle haftada 10 dk. veya giyinik olarak 30 dk. kadar güneş görmeleri yeterlidir[8].



Şekil 2. D Vitamini Sentezi

2.4. D Vitamininin Etki Mekanizması

D vitamini etkisini genomik ve genomik olmayan yollardan gerçekleştirir.

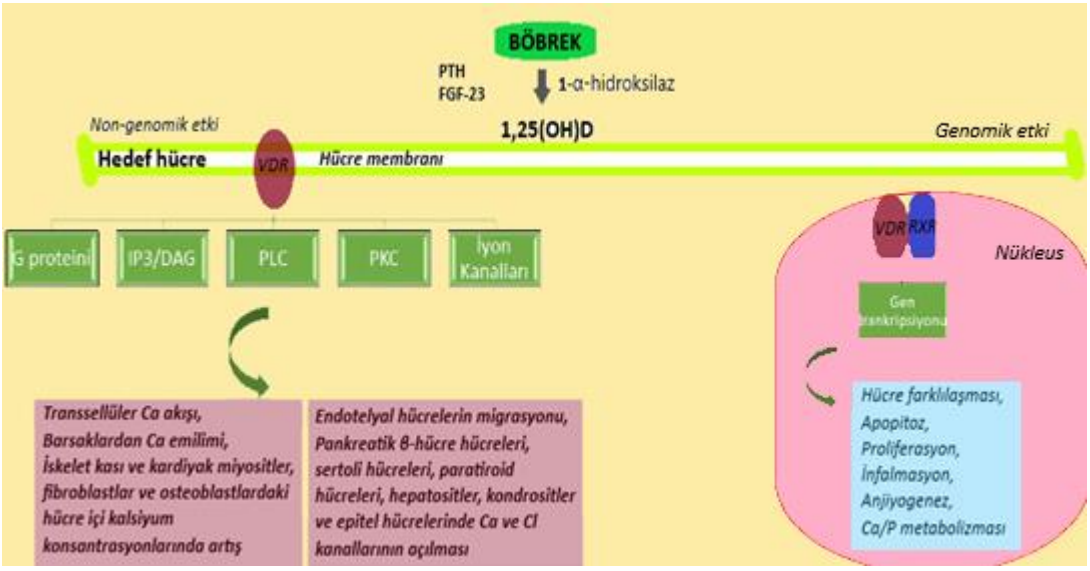
1-Genomik etki vitamin D reseptörlerinin (VDR) regülasyonu üzerinden gerçekleşir. VDR 12. kromozom üzerindedir; böbrek, pankreas, paratiroid, pankreas adacık hücreleri, beyin hücreleri, osteoblastlar, meme epiteli gibi hedef hücrelerde bulunur. 1,25(OH)D formu VDR'ye bağlanabilen formudur. VDR retinoik asit X reseptörü (RXR) ile birleşerek DNA dizilerine bağlanır[2]. Bu da 200 kadar genin transkripsiyonunu düzenleyerek hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol eder[13, 53] (Tablo 1).

Tablo 3. 1,25(OH)D-VDR Kompleksinin Görev Aldığı Yerler[54]:

- İmmün cevabın modülasyonu,
- Hücre farklılaşmasının regülasyonu,
- Hücre büyümesinin supresyonu,
- Apopitozun regülasyonu,
- İnsulin sekresyonunun kontrolü,
- Kas fonksiyonlarının kontrolü,
- Sinir sisteminin kontrolü

2-Genomik olmayan etki hücre içi sinyal yolakları üzerinden gerçekleşir. Hücre membranındaki VDR, kalsiyum ve klor iyonlarının transmembran geçişini değiştirir ve hızlı etkili olan bu yol ile G proteini, İnositol trifosfat/ Diaçil gliserol (IP3/DAG), Fosfolipaz C (PLC), Fosfokinaz C (PKC) gibi hücre içi sinyal iletiminde görevli enzimler aktive olmaktadır[55] (Şekil 3).

Sitoplazma veya çekirdeğinde VDR bulunan doku veya hücreler; ince barsak, kalın barsak, kas, osteoblast, distal renal tubulus, paratiroid, pankreas adacık hücreleri, epiderm, dolaşan monositler, T ve B lenfositler, hipofiz, nöron, plasenta, deri fibroblastları, kıkırdak, karaciğer, prostat, yumurtalık, keratinosit, mide endokrin hücresi ve aort endotelidir[53].



Şekil 3. D Vitamininin Etki Mekanizması[55]

2.5. D Vitamininin Metabolizması

D vitamininin ergokalsiferol formu 22 ve 23 numaralı karbon atomları arasında çift bağ olması ve 24 numaralı karbonun metil grubu içermesiyle kolekalsiferol formundan ayrılır, bu nedenle biyolojik aktivitesi kolekalsiferol formuna göre 3-10 kat daha azdır[56, 57].

Provitamin D3, epidermiste UVB ışının etkisiyle previtamin D3'e dönüşür; ardından, vitamin D'ye izomerize olarak hücre dışı boşluğa ve dermal kapiller damarlara geçerek dolaşımda D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanır ve bu şekilde karaciğere taşınır. Karaciğerde hepatosit mitokondriyal ve mikrozomlarında bulunan 25-α hidroksilaz (CYP2R1) enzimi ile hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D (kalsidiol)'e dönüşür[58]. 25(OH)D fizyolojik konsantrasyonlarda biyolojik aktiviteye sahip olmamasına rağmen vücuttaki D vitamini deposunu en iyi yansıtan parametredir[59].

25(OH)D dolaşıma geçerek böbreğe taşınır ve proksimal tubullerde mitokondrilerinde bulunan 1-α-hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile ileri hidroksilasyona uğrayarak aktif metabolit olan 1,25(OH)D (kalsitriol)'e dönüşür. Renal dokudaki 1-α-hidroksilaz aktivitesi parathormon tarafından kontrol edilmektedir. 1-α-hidroksilaz enziminin böbrek dışında barsak, epidermis, makrofajlar, prostat, meme, pankreas ve paratiroid bezinde de bulunur; bu nedenle böbrek dışı dokularda da 25(OH)D düzeylerinin yeterli düzeylerde olmasının aktif D vitamini üretimi için gerekli olduğu gösterilmiştir[60].

25(OH)D'nin yarı ömrü 2-3 hafta iken, 1,25(OH)D'nin yarı ömrü 4-6 saat kadardır. 1,25(OH)D aktif metabolit olmasına rağmen yarı ömrü çok kısa olduğundan vücuttaki D vitamini durumunu göstermek için iyi bir parametre değildir[59, 61].

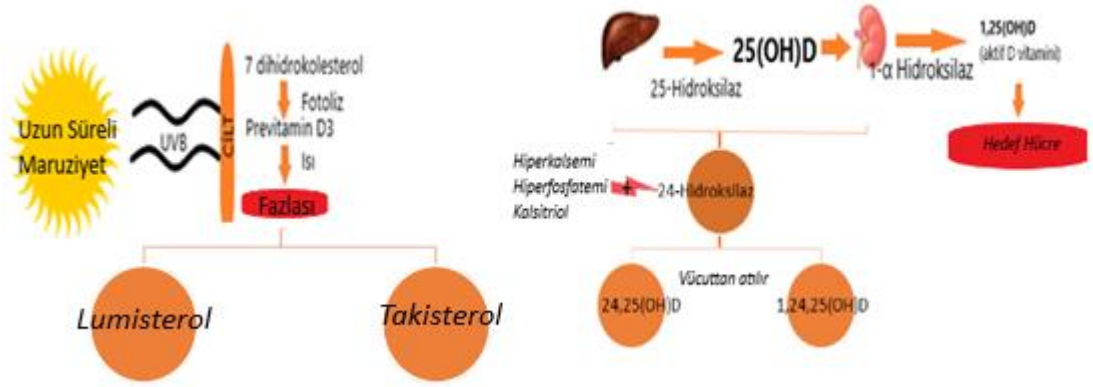
Serum ve dokularda kalsiyum ve fosfor seviyesinin artışı ve FGF23 (fibroblast büyüme faktörü-23) CYP27B1 ekspresyonunu baskılayarak 1-α-hidroksilaz aktivitesini inhibe ederken, paratiroid hormon ve düşük kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise 1-α-hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1,25(OH)D üretimini artırır[62].

D vitamininin inaktivasyonu ise karaciğer ve böbrekte 24-hidroksilaz (CYP24) enzimi ile 24,25(OH)D ve 1,24,25(OH)D'e dönüşmesi ile gerçekleşir. Oluşan

1,24,25(OH)D safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve kalsitriol CYP24 ekspresyonunu arttırırken, hipokalsemi ve parathormon azaltır[57](Şekil 4).

Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, fazla oluşan previtamin D3 lumisterol ve takisterol isimli alternatif iki inaktif izomere dönüşebilir. Bu nedenle uzun süreli güneş ışığına maruz kalındığında D vitamini intoksikasyonu oluşmamaktadır[63](Şekil 4).

Steroid yapıda bir hormon olarak da bilinen D vitamini vücutta her zaman hidroksilasyona uğramaz. D vitaminin fazlası yağ dokusu tarafından absorbe edilir ve depolanır[64]. Bu bilgi doğrultusunda obezite ile D vitamini ilişkisi açıklanabilir. Normal kilolu bireylerde bu depo edilen D vitamini kış mevsimi boyunca ihtiyaç duyulan vitamini karşılar, vücut kitle indeksi 30 kg/m² üzerinde olan obez kişilerde ise D vitamininin adipoz dokuda birikimi biyoyararlanımı azaltır[65].



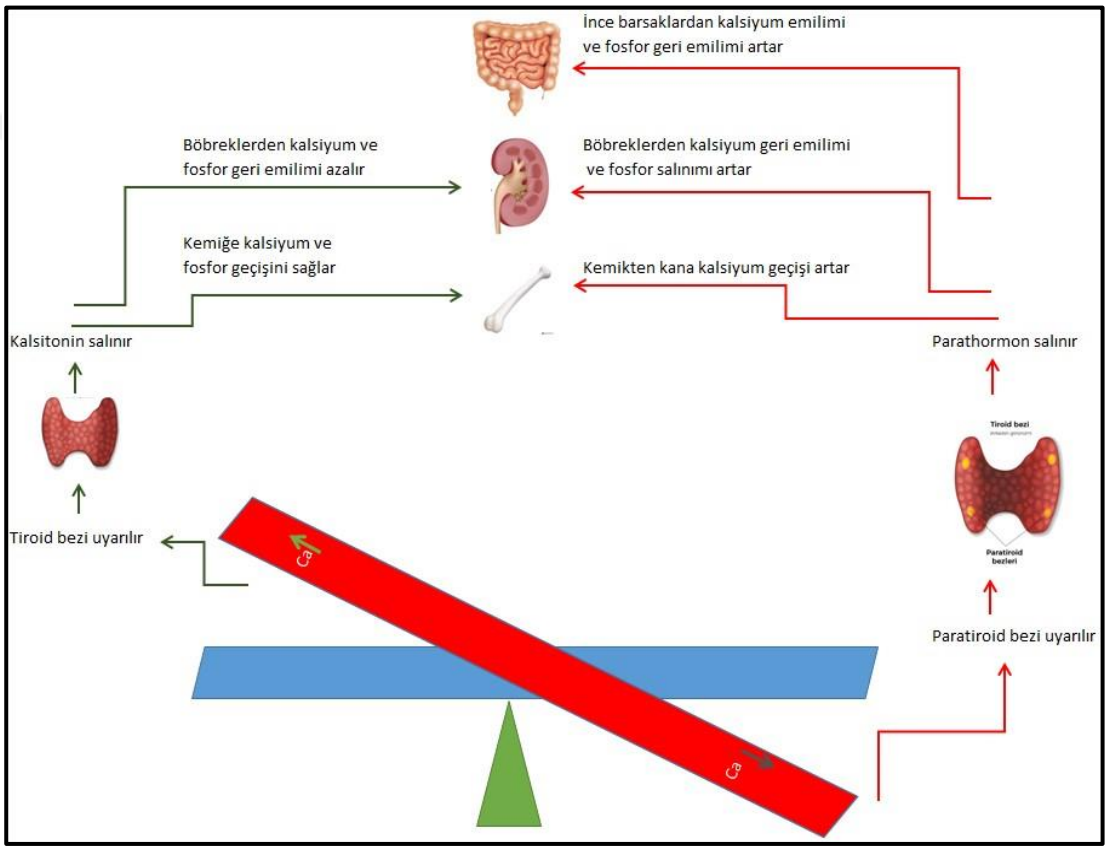
Şekil 4. D Vitamininin İnaktivasyonu

2.6 D Vitamini Düzeyini ve Sentezini Etkileyen Endokrin, Metabolik ve Edinsel Nedenler

2.6.1. Parathormon

Polipeptid yapıda bir hormon olup paratiroid bezinde öncül formu olan pre-pro parathormon ve pro parathormon sentez edilir[66]. Dolaşıma parathormon olarak katılıp karaciğer ve böbrekte etkin hale geçer. Parathormon sentezinin temel düzenleyicisi kandaki iyonize kalsiyum düzeyidir[67]. Hipokalsemi durumunda parathormon sentezini

artar[68]. N-terminal formu biyolojik olarak aktif formu olup, serumda düşük miktarda bulunurken; C-terminal formu biyolojik olarak inaktiftir ancak dolaşımda N-terminal forma göre 50-500 kat daha fazla bulunur[69]. Etkisini cAMP üzerinden gerçekleştirir[70]. Kemiklerde osteoblastlara da etki ederek kemikten kalsiyum geçişini sağlar[71](Şekil 5). İnce barsaktan kalsiyum ve fosfor reabsorpsiyonunu sağlar. Böbreklerden kalsiyum emilimini sağlarken fosfor atılımını artırır, fosfatüriye neden olur. D vitamini üzerindeki direk etkisi ise böbrek proksimal tübüllerinde cAMP üzerinden 1-α-hidroksilaz aktivasyonu ile olmaktadır[1].



Şekil 5. Parathormonun ve Kalsitoninin Kan Hemostazına Etkileri

2.6.2. Kalsitonin

Polipeptid yapıda bir hormondur. Tiroid bezinde krista nöralis kökenli parafolliküler C hücreleri tarafından üretilir. Kalsitoninin amacı kemik rezorpsiyonunu önleyerek kemikten kalsiyum ve fosfor kaybını önlemektir. Kemikte osteoklastların sayısını ve aktivitesini azaltır, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder, kemikte kalsiyum ve fosfor düzeyini artırır, kanda kalsiyum ve fosfor düzeyini azaltır[69]. Serum kalsiyum düzeyi yüksekken kalsitonin sentezi artar[72]. Kalsitoninin gastrointestinal sistemde

etkisi yoktur. Böbreklerden kalsiyum ve fosfor geri emilimini azaltır. 1-α-hidroksilaz enzimini uyararak D vitamini aktifleştirir[7, 73] (Şekil 5). Kalsitonin, çocuklarda ve erişkinlerde, fetal dolaşıma göre daha az etkiye sahip gibi görünmektedir, çünkü parafolliküler C hücrelerin kaynaklı bir tümör olan tiroid medüller karsinomlu hastalarda kalsitonin artarken hiperkalsemi görülmez. Bununla birlikte, fetal dolaşımdaki kalsitonin seviyesi yüksektir ve bu durum kemik metabolizmasını aktive ettiği ve iskelet büyümesini arttırdığı düşünülmektedir[69].

2.6.3. Büyüme Hormonu

Ön hipofizin somatotropik hücrelerinde üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. Pulsatil sekrete edilir; gece kanda düzeyi artar. Kas, kıkırdak, kemik doku, protein metabolizması ve büyüme üzerine olan etkilerini somatomedinler (insülin benzeri büyüme faktörleri) aracılığıyla gerçekleştirir[74]. Büyüme hormonunun böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimini regüle ettiği saptanmıştır[75]. Diğer bir açıdan bakıldığında ise D vitamini epifiz kondrositlerine etki ederek dolaşımda salınan IGF-1 sentezini artırır[76]. Savanelli ve ark. tarafından 2016 yılında 41 büyüme hormon eksikliği 41 kontrol hastasının dahil edildiği bir çalışmada büyüme hormon eksikliği olan ve IGF düzeyleri düşük olan hastalarda D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır[77]. Büyüme hormonunun fazla olduğu akromegali gibi durumlarda ise yapılan bazı çalışmalarda D vitamini eksik saptanırken, bazılarında yeterli, bazılarında da D vitamini yüksek düzeyde saptanmıştır[78-82].

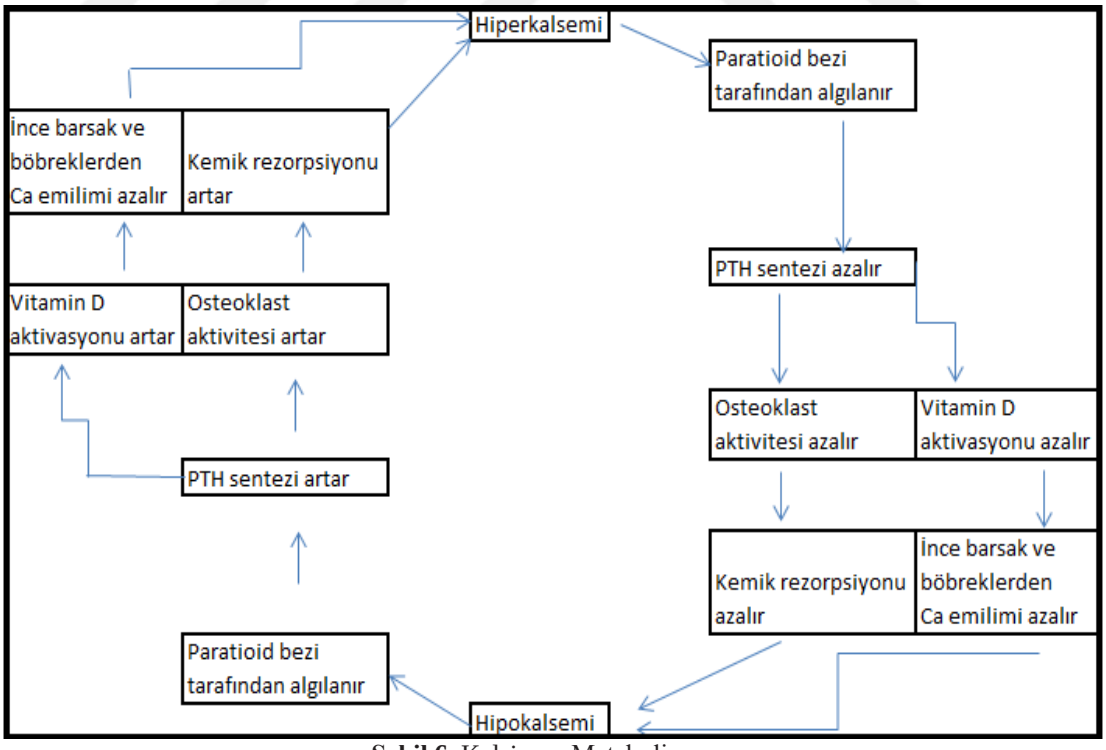
2.6.4. Kalsiyum

Vücutta kalsiyumun büyük çoğunluğu kemik ve dişlerin yapısında bulunur. Kalsiyum vücüt ağırlığının yaklaşın %2'sini oluşturmaktadır. Besinlerle alınan kalsiyumun %30-40 kadarı emilebilmektedir[83]. Vücutta kalsiyum %90 kemiklerde, %10 ekstrasellüler ve intrasellüler sıvıda bulunur. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyumun %45'i iyonize, %45'i proteinlere bağlı, %10'u bikarbonat, laktat, sitrat ve fosfat anyonları ile kompleks oluşmuş haldedir. Genellikle albumine az miktar da globuline bağlı olarak taşınmaktadır. Her 1 gr/dl albumin 0,8 mg/dl kalsiyum taşımaktadır. Serum kalsiyum düzeyi yaşa göre aralıkları Tablo 2'de belirtilmiştir[84]. Kalsiyum dengesi vücutta barsak, böbrek ve kemik metabolizması üzerinden sağlanır. Serum

kalsiyum düzeyinin düşmesi durumunda parathormon konsantrasyonu artar, bu da kalsiyumun böbrekten tübüler geri emilimini artırır. Artan parathormon konsantrasyonu aynı zamanda 1-α-hidroksilaz enzim aktivitesini artırır, böylece 1,25(OH)D düzeyi de artar. VDR ince barsakta kalsiyum kanallarını aktive eder ve kalsiyumun intestinal geri emilimi sağlanır[54]. Parathormon ve 1,25(OH)D, kemikler üzerinden osteklastları aktive ederek kemikten ekstraselüler sıvıya kalsiyum geçişi sağlar[85].(Şekil 6)

Tablo 4. Yaşa Göre Serum Kalsiyum Düzeyi[86]

Yaş	mg/dl	mmol/l
Kord kanı	9,0- 11,5	2,25- 2,88
3-24 saat	9,0- 10,6	2,30- 2,65
24-48 saat	7,0- 12,0	1,75- 3,00
4-7 gün	9,0- 10,9	2,25- 2,73
Çocukluk dönemi	8,8- 10,8	2,20- 2,70
Sonrası	8,4- 10,2	2,10- 2,55



Şekil 6. Kalsiyum Metabolizması

2.6.5. Fosfor

Plazmada organik ve inorganik olmak üzere iki formda bulunur. Organik fosfor (%70) hücre zarında ve mitokondride fosfolipid ve fosforile metabolik ara bileşikler şeklinde, hücre sitoplazmasında ise organik fosfat esterleri ve tuzları şeklindedir. İnorganik fosforun ise (%30) %15'i proteine bağlı, %85'i glomerüllerden filtre olabilecek formdadır. Serum fosfor düzeyi günlük sirkadiyan ritim gösterir; sabah erken hızlı düşüş ardından artmaya başlar, öğleden sonra geç saatlerde plato yapar, gece yarısından sonra küçük bir artışla pik değerine ulaşır[87]. Laboratuvar olarak ölçülen formu fosfattır ($H_2PO_4^{-1}$, HPO_4^{-2}). Serum fosfor düzeylerinin yaşa göre değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir[84]. Serumdaki fosfor seviyesi diyetle alınan miktar, barsaklardan emilim, böbreklerden tübüler absorpsiyon ve hücre dışı sıvıdaki geçişler ile düzenlenmektedir. Diyetle alınan fosfor miktarı az olduğunda duodenum, jejunum ve distal ileumdaki aktif sodyum bağımlı transsellüler yol etkindir, bu yolu VDR aktive eder; alınan fosfor miktarı fazla olduğunda difüzyon ile emilim olur. Vitamin D eksikliğinin olduğu durumlarda ise pasif yol kontrolsüz olur ve diyetle alınan fosforun emilimi kontrolsüzce artar. Hiperfosfatemi durumu vitamin D eksikliğine neden olur. Böbreklerde emilim %70 proksimal tübülde gerçekleşir. Böbreklerdeki emilim parathormon tarafından kontrol edilir, diyetle alınan fosfor fazla olduğunda yüksek parathormon düzeyleri tübüler geri emilimi azaltırken, alınan fosfor miktarı az olduğunda düşük parathormon düzeyleri tübüler geri emilimi artırır. Ayrıca proksimal tübül bazolateral membranda parathormondan bağımsız olarak çalışan GH ve IGF-1 reseptörleri sodyum bağımlı aktif transportu uyararak geri emilim sağlar[88].

Tablo 3. Yaşa Göre Serum Fosfor Düzeyi[86]

Yaş	**mg/dl**	**mmol/l**
0-5 gün	4,8-8,2 mg/dl	1.55-2.65 mmol/L
1-3 yaş	3,8-6,5 mg/dl	1.25-2.10 mmol/L
4-11 yaş	3,7-5,6 mg/dl	1.20-1.80 mmol/L
12-15 yaş	2,9-5,4 mg/dl	0.95-1.75 mmol/L
16-19 yaş	2,7-4,7 mg/dl	0.90-1.50 mmol/L

2.6.6. Ağır Metaller

Stronsiyum ve alüminyum 1-alfa hidroksilaz inhibisyonu ile kurşun, civa ve kadmiyum gibi ağır metaller de tübüler zedelenme sonucu vitamin D sentezini olumsuz yönde etkilemektedir[46, 89]. Stronsiyum divalent bir katyon olup atomik ve iyonik özellikleri ile kalsiyuma benzemekte ve kemik mineralizasyonuna katılmaktadır, aynı zamanda renalik asit ile birleştirilip osteoporoz tedavisinde kullanılan bir ajandır[90]. Alüminyumun ise mide asitleri ile etkileşimi sonucu fosfat emilimini engellediği, hipofosfateminin de osteoporoza ve hiperkalsemiye neden olduğu bilinmektedir[91].

2.7. D Vitamini Optimal Düzeyleri

D vitamini kanda 25(OH)D şeklinde ölçülür. Bunun nedeni dolaşımda bulunan esas formun 25(OH)D olması ve bu formun yarı ömrününün 15 gün gibi uzun bir süre olmasıdır. *" Nutrisyonel Riketsin Önlenmesi ve Yönetimi Üzerine Konsensüs Önerileri "* ne göre serum D vitamini düzeylerine göre tanımlar Tablo 4' te özetlenmiştir[92].

Tablo 4. Serum D Vitamini Düzeylerine Göre Tanımlar[92]

25(OH)D vitamini Düzeyi	Tanım
< 12 ng/ml	D Vitamini Eksikliği
12-20 ng/ml	D Vitamini Yetersizliği
20-100 ng/ml	Yeterli Düzeylerde D Vitamini
> 100 ng/ml	D Vitamini Fazlalığı/ Toksisitesi

2.8. D Vitamini Desteği

Diyetle tek başına yeterli düzeyde D vitamini almak mümkün değildir. Ancak yeterli sürede ve etkin biçimde güneşe maruz kalmak suretiyle vücut kendine yetebilecek düzeyde D vitamini sentezleyebilmektedir[43]. Yetersiz miktarda D vitamini alımının çok sayıda vücut fonksiyonunu olumsuz yönde etkilediği görülmüştür[1]. Özellikle 0-24 ay arası çocuklar, adölesanlar, doğurgan çağdaki kadınlar, gebe ve emziren kadınlar ile yaşlılar vitamin D eksikliği olabilecek riskli gruplardır. Bu nedenle *" Institute of Medicine 2011 Dietary Reference İntakes for Calcium and*

Vitamin D " raporunda günlük D vitamini önerilmiştir. Dozları yaşa göre farklılık göstermekle beraber, özetle; 0-12 ay arası bebeklerde günlük 400 IU, 1-70 yaş arasında günlük 600 IU, 70 yaş üzerinde günlük 800 IU, gebelerde ve emziren kadınlarda günlük 600 IU alınması önerilmiştir[93].

IOM tarafından önerilen dozlar, 25(OH)D düzeyini kemik sağlığı için yeterli olduğu düşünülen 20 ng/ml seviyelerine çıkarabilir fakat Endokrin Topluluğu'nun önerdiği 30 ng/ml seviyeleri için yeterli değildir. Bu yüzden D vitamini eksikliğini önlemek için, Endokrin Topluluğu kendi uygulama rehberlerinde; infantlarda ilk bir yıl için günlük 400- 1000 IU (2000 IU'ye kadar güvenli), 1-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlar için günlük 600-1000 IU (4000 IU'ye kadar güvenli), 18 yaş üzeri erişkinler için ise günlük 1500-2000 IU (10,000 IU'ye kadar güvenli) D vitamini desteği önermektedir (Tablo 5). Bununla birlikte obez kişilerde, malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda, AIDS'li hastalarda, steroid ve çoklu antiepileptik ilaç kullanan kişilerde daha yüksek dozlar gerekebilir[94].

Tablo 5. IOM 2011 Verilerine ve Endokrin Topluluğu 2011 Verilerine Göre Önerilen Günlük Alınması Gereken D Vitamini Dozları ve Tolere Edilebilen Maksimum Günlük Doz Miktarı

Yaş	Cinsiyet	IOM Önerileri		Endokrin Topluluğu Önerileri	
		Yeterli Alım	Tolere Edilen En Üst Seviye	Yeterli Alım	Tolere Edilen En Üst Seviye
0-6 ay	Kız+Erkek	400 IU (10µg)	1000 IU (25µg)	400-100 IU	2000 IU
6-12 ay	Kız+Erkek	400 IU (10µg)	1500 IU (38µg)	400-100 IU	2000 IU
1-3 yaş	Kız+Erkek	600 IU (15µg)	2500 IU (63µg)	600-1000 IU	4000 IU
4-8 yaş	Kız+Erkek	600 IU (15µg)	3000 IU (75µg)	600-1000 IU	4000 IU
9-13 yaş	Kız+Erkek	600 IU (15µg)	4000 IU (100µg)	600-1000 IU	4000 IU
14-18 yaş	Kız+Erkek	600 IU (15µg)	4000 IU (100µg)	600-1000 IU	4000 IU
19-30 yaş	Kız+Erkek	600 IU (15µg)	4000 IU (100µg)	1500-2000 IU	10000 IU
31-50 yaş	Kız+Erkek	600 IU (15µg)	4000 IU (100µg)	1500-2000 IU	10000 IU
51-70 yaş	Kız+Erkek	600 IU (15µg)	4000 IU (100µg)	1500-2000 IU	10000 IU

Yaş	Cinsiyet	IOM Önerileri		Endokrin Topluluğu Önerileri	
		Yeterli Alım	Tolere Edilen En Üst Seviye	Yeterli Alım	Tolere Edilen En Üst Seviye
>70 yaş	Kız+Erkek	800 IU (20µg)	4000 IU (100µg)	1500-2000 IU	10000 IU
Gebelik 14-18 yaş	Kız	600 IU (15µg)	4000 IU (100µg)	600-1000 IU	4000 IU
Gebelik 18-50 yaş	Kız	600 IU (15µg)	4000 IU (100µg)	1500-2000 IU	10000 IU
Laktasyon 14-18 yaş	Kız	600 IU (15µg)	4000 IU (100µg)	600-1000 IU	4000 IU
Laktasyon 18-50 yaş	Kız	600 IU (15µg)	4000 IU (100µg)	1500-2000 IU	10000 IU

2.9. D Vitamini Eksikliği

Vitamin D düzeyi normal seviyelerde iken intestinal kalsiyum emilimi %30, fosfor emilimi %80 civarındadır. D vitamini eksikliğinde ise kalsiyum emilimi %10-15, fosfor emilimi ise % 60 düzeylerine düşer[28, 95]. Vücutta kalsiyum emilimi yeterliyse 1,25(OH)D düzeyi de normal olmakta; barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi sağlanırken, kemik mineralizasyonu da devam etmektedir. Ancak 25(OH)D eşik değerin altında ya da barsaklardan kalsiyum emilimi düşükse, PTH artarak 1-α-hidroksilazı aktive etmektedir. Böylece 1,25(OH)D artmakta, kemikten kalsiyum mobilize olmaktadır. Bir yandan da PTH sekresyonunda artış doğrudan osteoklastik aktiviteyi artırarak, artmış kemik rezorbsiyonu ve yüksek kemik turn-over'ına neden olmakta, beraberinde proksimal renal tübülden kalsiyum emilimini sağlamakta ve emilimin etkinliğini artırmaktadır[96, 97]. Böylelikle serum kalsiyumu normal aralığa getirilir ancak nütrisyonel rikets ile sonuçlanan kemik mineralizasyonunda bozulma durumu ortaya çıkar[8]. Nütrisyonel rikets, D vitamininin metabolizma ve emiliminde bir patoloji olmaksızın, yetersiz güneş ışığına maruz kalma ya da alım eksikliğine bağlı kıkırdak matriksin kalsifiye olamaması ve enkondral kemikleşmenin düzenli olamaması olarak tanımlanabilir[9]. Kıkırdak matriksinde mineralizasyon aksayınca kondrositler tarafından uygunsuz miktarda matriks proteini yapılmakta ve alkalen fosfataz (ALP) enzimi yükselmektedir. Mineralizasyonun yetersiz olması ayrıca

kemik metafizlerinin yumuşamasına ve düzensizleşmesine de neden olmaktadır[98]. D vitamini yetersizliğinin başlangıcı ve rikets gelişimi arasında her çocuğa göre değişen bir süre bulunur ve evrelere göre değişen klinik ve biyokimyasal bulgular ortaya çıkar[99] (Tablo 6, Tablo 7).

Tablo 6. Rikets Evresine Göre Biyokimyasal Bulgular[8]

Evre	Ca	P	Alkalen Fosfataz	PTH	Kalsidiol
Evre 1	Düşük	Normal / Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
Evre2	Normal	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
Evre3	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük

Tablo 7. Riketsin Klinik Bulguları[100]

Kas	Hipotoni, Lumbal Lordoz, Proksimal Myopati, Ördek Yürüyüşü
Diş	Çürük, Enamel Defekti, Erüpsiyon Gecikmesi
İskelet Sistemi	Kemiklerde Hassasiyet, Kraniotabes, El Bileği Ve Dizlerde Genişleme, Harrison Oluğu, Kifoz, Kalça Deformitesi, Kırık, Frontal Belirginleşme, Raşitik Rosary, Boy Kısalığı, Büyüme Geriliği
Sinir Sistemi	Huzursuzluk, Hassasiyet, Tetani, Nöbet, Mental Değişiklikler, Bazal Gangliyon Kalsifikasyonu, Papil Ödemi
Dolaşım	Uzun QT, Kardiyomyopati, Kalp Yetmezliği, Hipotansiyon, Aritmi
Diğer	Lentiküler Katarakt, İntestinal Emilim Bozukluğu, Deri Değişiklikleri, Eklem Kontraktürleri, Vertebral Ligament Kalsifikasyonu

Nutrisyonel riketsin tedavisinde tek doz veya 90 günlük tedavi şeklinde dozlar önerilmektedir. Dozlar yaş aralığına bağlı değişmekte olup 2016 yılında yayınlanan *"Nutrisyonel Riketsin Önlenmesi ve Yönetimi Üzerine Konsensüs Önerileri"* çalışmasında yayınlanan D vitamini tedavisi önerileri Tablo 8'de belirtilmiştir[92].

Tablo 8. D Vitamini Tedavi Protokolü[92]*

Yaş	90 gün boyunca verilecek günlük doz (IU)	Yükleme dozu (IU)	Günlük İdame Dozu (IU)
<3 ay	2000	-	400
3-12ay	2000	50000	400
12 ay-12yaş	3000-6000	150000	600
>12 yaş	6000	300000	600

*Beraberinde günlük en az 500 mg kalsiyum alımı olmalıdır.

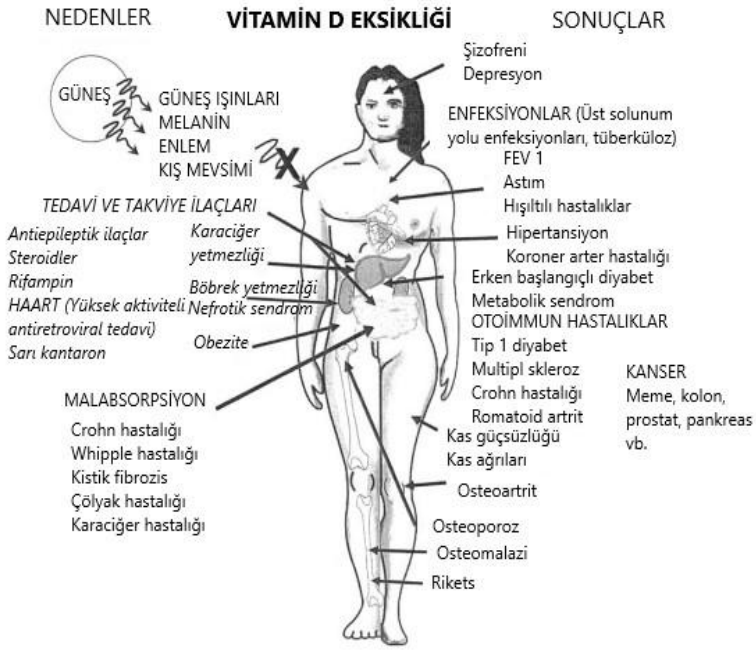
2.10. D Vitamininin Organizmaya Etkileri

2.10.1. D Vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

Pediatrik yaş grubunda enfeksiyonlar tüm dünyada en sık morbidite ve mortalite nedenidir[101, 102]. Son yıllarda D vitamininin kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkileri olduğu görülmüştür. Dış çevreye karşı ilk engel olan hava yolu epiteli hücrelerinde yüksek oranda 1-α-hidroksilaz enzimi olduğu saptanmıştır. 1-α-hidroksilaz enziminin katalize ettiği yolun ürünü olan aktif D vitamini (1,25(OH)D) enfeksiyon yanıtlarında lokal etkiye ve antienflamatuvar etkiye sahiptir[103]. Bununla beraber D vitamini solunum yolu patojenlerde görevli bir antimikrobiyal peptid olan katelisidin ekspresyonunu artırır[104, 105]. İmmün sistem üzerinde inhibitör etki gösteren sitokinleri (IL-10 ve TGF-β gibi) ve CD4+ T hücrelerini [T helper (Th) 1 ve Th2] kontrol eden düzenleyici T regülatör hücrelerin salınımını destekler. Yapılan çalışmalarda D vitamininin Th2 hücrelerini uyararak anti-inflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-β) artırdığı, Th 1 ve Th 17 hücrelerini inhibe ederek pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir[106, 107]. D vitamininin bir diğer fonksiyonu da profesyonel antijen sunan dendritik hücre olgunlaşmasını ve B hücrelerinden plazma hücrelerine farklılaşmasını inhibe etmektedir[10, 108].

Dolaşımdaki aktif vitamin D formu monosit ve makrofajları aktive eder, böylece tüberküloz gibi granülamatöz inflamasyon yapan patojenlerin çoğalmasını önler. Özellikle *Mycobacterium Tuberculosis* ile enfekte olmuş makrofajlardan sitokin ve kemokinlerin ekspresyon ve salınımını artırır[109].

İnflamatuvar artrit, otoimmun diyabet, inflamatuvar barsak hastalıkları ve allerjik ensefalit gibi birçok deneysel modelde aktif D vitamini uygulaması bu hastalıkların önlenmesini ve/veya tedavisini sağlamıştır[12, 15, 16, 110-112] (Şekil 7). Vitamin D eksikliği olan veya güneş ışığının az olduğu yerlerde yaşayanlarda tip 1 diyabet, crohn hastalığı ve multipl skleroz gibi otoimmun hastalıkların görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir[14, 16, 113]. Hypönnen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada günlük 2000 IU vitamin D alan infantlarda tip 1 diyabet riskinin azaldığı görülmüştür[12].



Şekil 7. D Vitamini Eksikliği ve Potansiyel Sağlık Sonuçlarının Başlıca Nedenlerinin Şematik Gösterimi[34] (Holick, M.F. And T.C. Chen, *Vitamin D Deficiency: A Worldwide Problem With Health Consequences.* The American Journal Of Clinical Nutrition, 2008. **87**(4): P. 1080S-1086S isimli kaynaktan alınarak değiştirilmiştir.)

2.10.2. D Vitamininin Antineoplastik Etkileri

D vitamini antineoplastik etkilerini gen transkripsiyonları yaparak gerçekleştirir. Gen transkripsiyonlarını genomik ve non-genomik yollardan yapar. Genomik etki VDR üzerinden, non genomik etki ise hücre içi sinyal yolakları üzerinden gen transkripsiyonu iledir. Sonuç olarak bu gen transkripsiyonları üzerinden vitamin D antineoplastik etkileri sağlar[114]. Apperly ve ark. 1941 yılında ilk kez D vitamininin antineoplastik etkileri olabileceğini vurgulamış, Kuzey Amerika'da kansere bağlı ölümlerin güney ve batı bölgelerine göre iki kat fazla olduğunu göstermiş ve bu durumun kuzeyde güneşe maruziyetin daha az olmasına bağlı olabileceğini düşünmüştür[115]. Çalışmalar 2000'li yıllardan sonra daha da hızlanmıştır[116-121].

Kalsitriolün tümör hücrelerinde büyümeyi durdurma ve diferansiyasyona yönlendirme şeklinde düzenleyici etkileri yanında apopitozu uyarıcı olduğu da göstermiştir[122] (Tablo 9). D vitaminin anti-inflamatuvar ve anti-anjiogenik etkilerinin de tümör anjiyogenezini inhibe ederek invazyon ve metastazı engellediğini düşündürmektedir[123].

Tablo 9. D Vitamininin Antineoplastik Etkileri[114]

Proliferasyonda azalma,
Apoptozisin indüklenmesi,
Diferansiyasyonun stimülasyonu,
İnflamasyonda azalma,
İnvazyon ve metastaz gelişiminin inhibisyonu,
Anjiogenezin inhibisyonu

2.10.3. D Vitaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kalp kası hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve kalp endotel hücreleri üzerinde VDR bulunur. Yapılan in vitro çalışmalarda aktif D vitamininin kardiyomiyositlerin relaksasyonunu hızlandırdığı ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını iyileştirdiği görülmüştür[11, 124] (Tablo 10). Literatürde D vitamini eksikliği veya riketsle ilişkili kardiyomiyopati gelişmiş çocuk vakaların bildirildiği çalışmalar mevcuttur[123, 125-127].

D vitamini eksikliği, kalsiyum dengesinin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. D vitamini desteği PTH düzeyindeki yükselmeyi düşürür. Bu durum PTH'nın miyokard ve damar duvarı üzerine olan olumsuz etkilerini azaltarak kalp üzerine koruyucu etki sağlar. Ayrıca PTH kan basıncını artırır ve ani kardiyak ölüm dâhil kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilidir[11, 128].

Tablo 10. D Vitaminin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri[128]

Myokard üzerine: Antihipertrofik etki, kalsiyum akımının modülasyonu ve kontraktilite, renin süpresyonu, ekstrasellüler matriks döngüsünün modülasyonu
Damarlar üzerine: Antiaterosklerotik etki, vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu, endotel fonksiyonların iyileşmesi
KVS risk faktörleri üzerine: Renoprotektif etki, antihipertansif etki, antidiyabetik etki, PTH supresyonu, antiinflamatuvar etki, antioksidatif etki

2.10.4. D Vitamininin Obezite İle İlişkisi

Vücutta 30'dan fazla dokuda bulunan VDR yağ dokuda da bulunmaktadır. Vitamin D eksikliğinin parathormon düzeyini artırarak ve hücre içine kalsiyum geçişini artırarak lipolizi baskıladığı, lipogenezi artırdığı ve mitokondride lipidlerin kullanımını sağlayan Ayrıştırıcı (Uncoupling) Protein 2 ekspresyonunu baskılayarak lipid birikimine neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[129].

D vitamini eksikliğine bağlı olarak parathormon düzeyinin yükselmesi obeziteyi arttırıcı bir başka nedendir. Parathormonun -hidroksilaz enzimini aktive ederek, 1,25(OH)D sentezini ve hücre içine Ca girişini artırması ile kas hücrelerinde lipid oksidasyonu baskılanır[130].

Yapılan birçok çalışmada obezlerde vitamin D düzeyinin normal kilolu insanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır[131]. Düşük vitamin D düzeyinin kaslarda hipotonisiteye ve hipoaktif bir yaşama sebep olarak obeziteye katkı sağladığı yönünde görüşler vardır[26, 132]. Ayrıca obez kişilerde vitamin D yağ dokuda daha fazla tutulduğu için serumdaki düzeylerinin daha düşük olabileceği de düşünülmektedir[133].

2.10.5. D Vitamininin Diyabet İle İlişkisi

Yapılan hayvan çalışmalarında Vitamin D'den fakir diyet ile beslenen hayvanların diyetin ikinci ayında pankreatik insülin sekresyonunda azalma ve bu deney hayvanlarında glukoz intoleransının geliştiğinin gösterilmiş olması Vitamin D'nin endokrin pankreas için gerekli olduğuna işaret etmiştir[134]. VDR'nin pankreasta özellikle insülin salan eden beta hücrelerinde gösterilmesi, Vitamin D ve diyabet ilişkisini kuvvetlendirmiştir[135]. D vitamininin glukoz uyarısına cevap olarak insülin salgısını arttırdığı ancak bazal insülinemiyi etkilemediği bildirilmiştir[1]. İnsan insülin promotor geninde VDR'nin bulunması, aktif D vitamini etkisi ile insan insülin geninin transkripsiyonel aktivite kazanması, D vitamini eksikliği durumunda glukozun indüklediği insülin salınımının in vivo ve in vitro olarak inhibe olması ve D vitamini desteğinin insülin sekresyonunda düzelme sağlaması D vitamininin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan doğrudan etkileri arasında sayılmaktadır[1].

Pankreasın beta hücre yıkımından birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır (Tablo 11). Yapılan çalışmalarda aktif D vitamini ve analoglarının in vivo olarak IL-12 ve Th-1 egemenliğini engellediği gösterilmiştir. Yine CD4/CD25 ve Fox P3 regulatör T hücre sayılarını arttırırlar ve böylece diyabetin kontrolünde fayda sağlarlar. Ayrıca tip 2 DM için en önemli risk faktörü obezite olup, obez hastalar da vitamin D düzeyinin olmayanlara göre daha düşük olduğu bilinmektedir[136, 137].

Tablo 11. Pankreasın Beta Hücre Yıkımından Sorumlu Mekanizmalar

- CD8 T lenfositler ve makrofajlar üzerinden IL-12 bağımlı olarak Th1 diferansiyasyonu ve böylece proenflamatuar sitokinlerin aktivasyonu
- Th1 hücre aktivasyonu ve spesifik hücresel oto-antijenler yolu ile oto-reaktif T hücre klonlarının ortaya çıkması ve böylece periferik hücrelere karşı self tolerans kaybolması
- IL-12 sentezinin artması ve süpresör mekanizmaların yetersizliği

2.10.6. D Vitamininin Solunum Yolu Hastalıkları İle İlişkisi

Solunum sistemi enfeksiyonları ve astım çocukluk çağında sık görülen, ciddi sağlık problemlerine neden olan hastalıklardır. Gelişmiş ülkelerde son birkaç dekatta astım ve diğer allerjik hastalıkların sıklığında belirgin artış bildirilmektedir[138]. D vitamininin astım ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur[35, 103, 104, 139-142]. Bazı çalışmalar D vitamininin astım ve alerjik hastalıklardan koruyucu olduğunu savunurken[139, 140], bazı çalışmalar da D vitaminini bu hastalıklarda bir risk faktörü olarak göstermiştir[141, 142].

D vitamini kollajen sentezi regülasyonu yoluyla akciğer dokusunu düzenler[143], beraberinde akciğer dokusundaki dejenerasyonu matriks metalloproteinazlarını (MMP) ve fibroblast dokuyu inhibe ederek azaltır[144]. Keratinositlerde MMP-9 aktivitesinin azalması kronik obstruktif akciğer hastalığı patogenezinde önemlidir[145]. D vitamini ayrıca solunum yolu epitelini uyararak doğal immünitede görevli katelisidin gibi antimikrobiyal peptidlerin salınımı artırır[146]. Bu durum kistik fibrozis hastalarında önemlidir, bu nedenle immüniteyi sağlamak adına optimal kan düzeyini sağlayacak kadar D vitamini takviyesi önerilmektedir[147].

2.10.7. D Vitamininin Santral Sinir Sistemi Hastalıkları İle İlişkisi

Vitamin D'nin nörolojik sistemde hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, nörotransmisyonu ve nöroplastisitede farklı değişken rollere sahip olduğu ve nörotrofik, nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir. Hatta, son on yılda D vitamininin bir nörosteroid olarak sınıflandırılması savunularak, beyinde farklı işlevleri çalışılmaya başlanmıştır[148]. Beyin omurilik sıvısında D vitamininin metabolitleri olan 25(OH)D, 1,25(OH)D ve 24,25(OH)D bulunduğu gösterilmiştir[149], bu bilgi üzerine yapılan çalışmalar neticesinde D vitamininin hem kan beyin bariyerini geçerek[150] hem de bizzat beyin dokusu tarafından üretilerek[151] santral sinir sistemine yerleştiği düşünülmektedir. Serebellum, talamus, hipotalamus, bazal ganglion, hipokampüs, olfaktor sistem, temporal ve orbital bölgelerde Vitamin D'nin nükleer reseptörü olan VDR varlığı tespit edilmiştir[148]. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz (MS), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların etyopatogenezinde, D vitamini ve VDR seviyelerinin çevresel ve genetik olarak etkileyen faktörler olabileceği üzerinde durulmaktadır[152, 153].

D vitamininin nöroprotektif etkisinin, L-tipi kalsiyum kanallarının ekspresyonunu azaltarak veya VDR seviyesini artırarak gösterebileceği öne sürülmüştür[154]. Dolayısıyla vitamin D eksikliği, nörolojik hastalıkların oluşma riskini arttıran bir faktör olarak düşünülebilmektedir. 1,25(OH)D'nin nöroblastomda proliferasyonu azalttığı, bunda da etkili mekanizmanın hücresel farklılaşma arttığında vitamin D'nin inaktif metabolitlerine çevrilerek proliferasyonu azaltıp bir denge sağladığı düşünülmektedir[155]. 1,25(OH)D'nin özellikle gelişmekte olan nöronlarda belirgin olan nöron büyüme faktörü (NGF)'nin sinyal iletiminde güçlü regülatör etkisinin olduğu ve böylece beyinde nöronların gelişiminde, migrasyonunda önemli olabileceği savunulmuştur[156]. Deneysel çalışmalarda, travmatik beyin hasarı oluşturulmuş ratlarda, travma sonrası oluşan inflamasyonun 1,25(OH)D ve progesteron verilmesinden sonra azaldığı tespit edilmiş olup, nöroprotektif etkiye sahip olduğu teyit edilmiştir[156]. D vitamininin nöroprotektif etkisini açıklamakta kabul gören diğer bir mekanizma da vitamin D'nin reaktif oksijen substratlarının (ROS) seviyesini azaltmasıdır[157]. 1,25(OH)D'nin glia ve nöronlarda antioksidan etkiyi

arttırdığı ve ölü hücrelerde ROS'u azalttığı belirtilmiştir[158]. D vitamininin sadece bir vitamin olarak kabul edilemeyeceği, beyinde de birçok mekanizmada rol oynadığı ve dolayısıyla seviyesinin bazı nörolojik hastalıkların gelişimiyle sıkı ilişkide olduğu tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda D vitamin eksikliğinin hayatın çeşitli aşamalarında beyinde olumsuz etkilere yol açabileceği ve Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, MS, ALS, şizofreni gibi hastalıkların gelişimini kolaylaştırabileceği savunulmaktadır[159-163].

2.11. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Değerlendirilmesi

Kritik hasta çocuğun yönetimi tüm ülkeler için öncelikli ve özellikli bir yere sahiptir. Tanım olarak çocuk yoğun bakım hizmeti, potansiyel iyileşebilir ağır hastalığı olan çocukların genel servislere göre daha yakından izlem ve tedavisinin yapıldığı ve ayrı bir ünitede verilen hizmettir. Genellikle bu hizmet akut hastalık, travma veya ameliyat sonrasında organ yetmezliği tehdidi altında olan veya gelişmiş çocuklara verilir. Çok yönlü bakım ve ekipmanın, acil tedavi gerektiren ve tedavisi güç olan hastalarda uygulamaya konması yoğun bakım kavramını doğurmuş ve yoğun bakım hedeflerinin belirlenmesini sağlamıştır[164].

2.12. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda D Vitamininin Önemi

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda D vitamini eksikliği genellikle bozulmuş kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemik metabolizması ile ilişkilidir ve sekonder hiperparatiroidizm ile sonuçlanır. Bu durum kemikten kalsiyumun mobilize edilmesine sebep olur. İmmobilizasyon, yetersiz güneş ışığı alımı, inflamasyon, karaciğer veya böbrek yetmezliği gibi durumlar D vitamini eksikliğine sebep olmaktadır. Kritik hastalarda D vitamininin bağışıklık sistemi, epitel, glukoz metabolizması ve kalsiyum hemostazı ile üzerindeki etkileri önemlidir. Yoğun bakım ünitelerinde özellikle uzun süreli tedavi gören hastalarda osteoporoz, immünolojik işlev bozukluğu, kas kütlesi kaybı, yağ dokusundaki artış gibi vücut kompozisyonundaki değişiklikler, rehabilitasyonu ve iyileşmeyi önemli ölçüde engelleyen nörohümoral bozukluklar görülmektedir[23, 165].

Hipokalsemi yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan önemli bir durumdur ve buna sebep olan nedenlerden biri de D vitamini eksikliğidir. 2001 yılında Zivin ve ark. tarafından erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada hipokalseminin kritik hastalarda mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir[166]. Hipokalsemili hastalarda kalsiyum tedavi edilirken buna sebep olabilecek D vitamini eksikliğini de göz ardı etmemek gerekmektedir.

D vitamini reseptörlerinin vücutta birçok doku ve organda yaygın olarak bulunması nedeniyle eksikliği dolaşım ve solunum yetmezliği, sepsis, organ yetmezlikleri, miyopati, hiperglisemi gibi önemli durumlar ile ilişkilendirilmektedir[167].

D vitamini metabolitleri immün sistem üzerinde çok sayıda önemli etkiye sahiptir. Antimikrobiyal peptidler üzerinden doğal bağışıklığı destekler. Bunlar arasında en önemlisi katelisidindir. D vitamini düşüklüğü ile katelisidin sentezi azalır[104]. D vitamini düşük olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda gram pozitif bakteriyel sepsis, invaziv pnömokok enfeksiyonu, meningokok enfeksiyonu ve A grubu streptokok enfeksiyonu sıklığı arttığı gösterilmiştir[168-170].

2.13. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda D Vitamini Desteği

Yoğun bakımda yatan olgular değerlendirildiğinde, farklı tanılar ile yatırılmış olması ve gastrointestinal fonksiyonların farklı olması sebebi ile bu hastaları standart olarak değerlendirmek yerine her hastayı kendi içinde değerlendirmek gerekir. Bu yüzden standart bir D vitamini dozu belirlemek mümkün değildir. Ancak yoğun bakım hastalarının aldığı nutrisyonel destek ile günlük 100-300 IU/L D vitamini aldığı düşünülmekte ve yapılan çalışmalar neticesinde bu miktarın yetersiz olduğu görüşü desteklenmektedir[171, 172]. D vitamini yetersizliği veya eksikliği olan hastalarda yükleme şeklinde verilen stoss tedavisi günümüzde en çok önerilen tedavi yöntemi olmakla beraber, yoğun bakım hastalarına uygulanacak güvenli bir tedavi stratejisi henüz belirlenememiştir[173].

2.14. PRISM (Pediyatrik Mortalite Riski) Skorlaması

Mortalite skorlama sistemleri pediatrik yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır; en yaygın kullanılan sistem PRISM (Pediyatrik Mortalite Riski Skorlaması) skorlama sistemidir. Skorlama sistemleri riskli hastaları tanımlamak, tedavi planını erken belirlemek ve ünitelerin kalite kontrolünü sağlamak için kullanılmaktadır. Ayrıca klinik araştırmalarda hasta grupları belirlenirken ve gruplar birbirleriyle karşılaştırılırken objektif bir değerlendirme yapılmasını sağlamaktadır. İyi bir skorlama sistemi farklı ünitelerde değişik hasta gruplarında uygulanabilir ve güvenilir olmalıdır[174].

PRISM skoru, ilk olarak 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalık ciddiyetinin bir göstergesi olarak kabul edilen Physiologic Stability Index (PSI)'dan geliştirilerek tanımlanmıştır[175]. Fizyolojik değişkenlerin sayısı azaltılarak ve risk belirlemedeki ağırlığı istatistiksel yöntemlerle test edilerek 14 fizyolojik değişkeni (Sistolik ve diyastolik kan basıncı, solunum sayısı, PaO2/FiO2, PaCO2, Glasgow Koma Skoru, pupil yanıtı, PT/aPTT, total bilirubin, potasyum, kalsiyum, glukoz, bikarbonat) içeren PRISM skoru oluşturulmuştur. Ardından 1996 yılında çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasıyla gözden geçirilerek PRISM III skoru geliştirilmiştir[176]. PRISM skorunda yer alan diyastolik kan basıncı, solunum hızı, PaO2/FiO2, bilirubin ve kalsiyum değerleri PRISM III skoruna dahil edilmemiş; vücut sıcaklığı, pH, PaO2, kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN), lökosit ve trombosit sayısı değişkenlere eklenmiştir. Hesaplanan PRISM skorlamasında hastanın yoğun bakıma alındığı andan itibaren ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri baz alınarak yapılır. Öngörülen mortalite indeksi özel logaritmik bir formül ile hesaplanır. Skor ne kadar yüksekse öngörülen mortalite indeksi o kadar yüksektir[177] (Tablo 12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine 01/01/2016-01/01/2017 tarihleri arasında yatırılan toplamda 200 olgu alındı. İleriye dönük olarak yapılan çalışmamıza yalnız ilk yoğun bakım yatışı olan olgular dahil edildi. Olguların verileri hasta dosya kayıtları ve otomasyon sisteminden elde edildi.

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 05/05/2017 tarihli ve B.03.2.ATA.0.01.00/110 sayılı onayı ile kabul edildi.

Olguların demografik özellikleri, yatış ayı ve mevsimi, yatış tanıları, eşlik eden kronik hastalık varlığı, mekanik ventilasyon gereksinimi, ventilatörde kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi, vazopressör ve/veya inotropik destek ihtiyaçları, D vitamini alım öyküleri ile Ca, P, ALP, 25(OH)D ve PTH düzeyleri kaydedildi. Olguların yoğun bakımdan ayrılışları eksitus veya ilgili çocuk kliniğine devir olarak belirtildi.

Olgular primer yatış sebeplerine göre kardiyovasküler, solunum sistemi, gastrointestinal, hematolojik, endokrin ve metabolizma, onkolojik, nefrolojik, nörolojik hastalıklar ile travma hastaları ve intoksikasyonlar olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel analiz yapılırken akut nedenlerle başvuran travma ve intoksikasyon olguları bir grup altında; başvuran hasta sayıları az olduğundan endokrin ve metabolizma, gastrointestinal, hematolojik, onkolojik, nefrolojik hastalıklar nedeniyle yatırılan olgular ayrı bir grup altında birleştirildi.

Olguların ilk 24 saat içinde mortalite indekslerini değerlendirmek için PRISM III skoru hesaplandı (Tablo 12). Bu veriler için olgulardan yatışlarının ilk gününde kan örnekleri BD-Vacutainer marka seperatör jel içeren sarı kapaklı tüplere, BD-Vacutainer marka sodyum sitrat içeren mavi kapaklı tüplere, BD-Vacutainer marka K2EDTA (dipotasyum etilendiamintetra asetik asit) içeren mor kapaklı tüplere ve PICO 50 marka kan gazı enjektörlerine alınarak çalışılmak üzere ilgili laboratuvara gönderildi.

Serum kan üre azotu (BUN), kreatinin düzeyleri Beckman Coulter marka AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter marka kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle, mg/dl olarak ölçüldü. Serum glukoz ve potasyum düzeyleri yine Beckman Coulter marka AU5800 otoanalizöründe iyon selektif yöntemle çalışıldı. Serum glukoz düzeyi mg/dl olarak ölçülürken, serum potasyum düzeyi mmol/L olarak ölçüldü. Hemogram Sysmex marka hemogram cihazında; koagulasyon testleri olan PT (protrombin zamanı), PTT (parsiyel tromboplastin zamanı), INR (uluslarası standart oran) Stago marka koagulasyon cihazında çalışıldı. Kan gazı ise ABL 800 Flex marka cihazda radyometrik yöntemle çalışıldı.

Tablo 12. PRISM III Skorlaması[177]

PRISM III			
Parametreler	**Yaş Grubu**	**Puan**	
Sistolik Kan Basıncı(Mm/Hg)	Yenidoğan	40-55: 3 Puan	<40: 7 Puan
	Bebek (1-12 ay)	45-65: 3 Puan	<45: 7 Puan
	Çocuk (1-12 yaş)	55-75: 3 Puan	<55: 7 Puan
	Adolesan > 12 yaş	65-85: 3 Puan	<65: 7 Puan
Vücut Sıcaklığı		<33º C Ya Da >40º C: 3 Puan	
Mental Durum		Stupor,Koma ya da GKS<8: 5 Puan	
Kalp Hızı (Atım/Dk)	Yenidoğan	215-225: 3 Puan	>225: 4 Puan
	Bebek (1-12 ay)	215-225: 3 Puan	>225: 4 Puan
	Çocuk (1-12 yaş)	185-205: 3 Puan	>205:4 Puan
	Adolesan > 12 yaş	145-155: 3 Puan	>155: 4 Puan
Pupil Refleksi		Unilateral Fikse: 7 Puan	Bilateral Fikse: 11 Puan
Ph		7,0-7,28 Ya Da 7,48-7,55: 2 Puan	>7,55: 3 Puan <7,0: 6 Puan
Total Co2 (Mmol/L)		5-16,9: 2 Puan >34: 4 Puan	<5: 6 Puan
PCo2 (Mm Hg)		50-75: 1 Puan	>75: 3 Puan
PaO2 (Mm Hg)		42-49: 3 Puan	<42: 6 Puan
Glukoz (Mg/Dl)		>200: 2 Puan	
Potasyum (Mmol/L)		>6,9: 3 Puan	

PRISM III			
Parametreler	**Yaş Grubu**	**Puan**	
BUN (Mg/Dl)	Yenidoğan	>11,9: 3 Puan	
	Diğer	>14,9: 3 Puan	
Kreatinin (Mg/Dl)	Yenidoğan	>0,85: 2 Puan	
	Bebek (1-12 ay)	>0,90: 2 Puan	
	Çocuk (1-12 yaş)	>0,90: 2 Puan	
	Adolesan > 12 yaş	>1,30: 2 Puan	
Beyaz Küre Sayısı (Sayı/Mm³)		<3000: 4 Puan	
Platellet Sayısı (X10³Hücre/ Mm³)		100000-200000: 2 Puan, 50000-99999: 4 Puan	<50000: 5 Puan
PT ya da PTT (Sn)	Yenidoğan	Pt>22,0 Ya Da Ptt>85,0: 3 Puan	
	Diğer	Pt>22,0 Ya Da Ptt>57,0: 3 Puan	
Logit = [0,207*PRISM-0,005*(ay olarak yaş)]-0,433*1(postoperatif ise)-4,782 Beklenen Ölüm Oranı= $e^{logit}/ (1+e^{logit})$			

Serum 25(OH)D düzeyi Beckman Coulter marka UniCel DxI 800 otoanalizöründe Beckman Coulter marka kitler kullanılarak immünoassay yöntemle ölçüldü.

Serum 25(OH)D düzeyine göre hastalar 100 ng/ml'nin üzerinde ise D vitamini fazlalığı ve/veya toksisitesi, 20-100 ng/ml aralığında ise optimal vitamin D düzeyi, 12-20 ng/ml aralığında olanlar vitamin D yetersizliği, 12 ng/ml'nin altında ise vitamin D eksikliği olarak kabul edildi[92]. D vitamini düzeyi 20 ng/ml altında olan olgulara stoss tedavi verildi[92]; serum kalsiyum düzeylerinde düşüklük saptanması durumunda 1-2 ml/kg intravenöz %10 Ca Glukonat uygulandı[95].

Serum Ca, P, Alkalen fosfataz (ALP) düzeyi Beckman Coulter marka AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter marka kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum PTH düzeyi ise Beckman Coulter marka UniCel DxI 800

otoanalizöründe Beckman Coulter marka kitler kullanılarak kemilüminesans yöntemle çalışıldı.

Serum Ca düzeyinin yaşa göre sınıflaması Tablo 2'de, serum P düzeyinin sınıflaması da Tablo 3'te, serum ALP düzeyi ise Tablo 13'te belirtildi.

Tablo 13. Yaşa Göre ALP Düzeyleri[86]

Yaş	**Alkalen Fosfataz U/L**
1-9 yaş	145-420 U/L
10-11 yaş	140-560 U/L
12-13 yaş	Erkek: 200-495 U/L - Kız: 105-420 U/L
14-15 yaş	Erkek: 130-525 U/L - Kız: 70-230 U/L
16-19 yaş	Erkek: 65-260 U/L - Kız: 50-130 U/L

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama±standart sapma ve ortanca değeri olarak belirlendi. Bağımsız gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda kategorik ölçümlerde ve risk oranı hesaplamasında Ki Kare ve normal dağılım göstermeyen sayısal analizlerde 2 grup varlığında Mann Whitney U ve 2'den fazla grup varlığında Kruskal Wallis, normal dağılım gösteren sayısal analizlerde 2'den fazla grup varlığında Tek Yönlü ANOVA, 2 grup varlığında Student-T testleri kullanıldı. D vitamininin diğer değişkenler ile arasındaki lineer ilişkinin yönünü ve miktarını göstermek için korelasyon testleri yapıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım testi kullanıldı. Çalışmanın tüm istatistiksel verilerinde %5 hata seviyesi kullanıldı.

4. BULGULAR

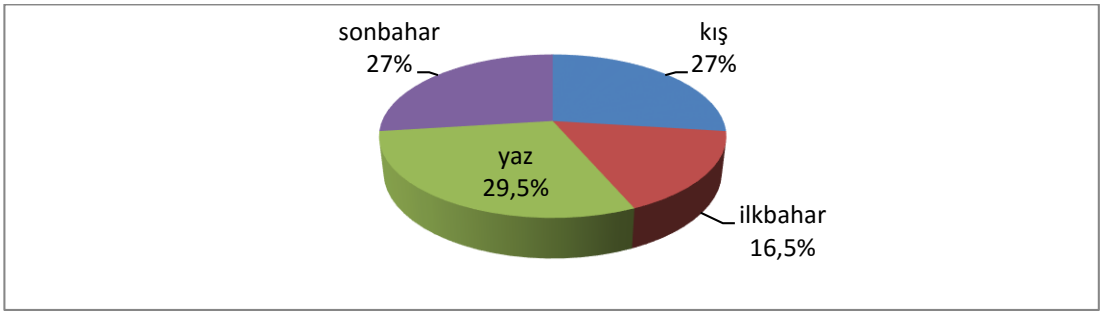
Çalışmaya 01.01.2016-01.01.2017 tarihleri arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen toplam 200 olgu dâhil edildi. Olguların yaşları 1 ile 203 ay arasındaydı, yaş ortalaması 53,8±60,4 ay idi. Çalışmaya alınan olguların 89'u kız (%44,5), 111'i erkekti (%55,5) (Tablo 14).

Tablo 14. Olguların Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Yaş Grupları	**Cinsiyet**				**Toplam**
	Kız		**Erkek**		
	n	**%**	**n**	**%**	
0-3 yaş	57	47,5	63	52,5	120
4-7 yaş	8	32	17	68	25
8-11 yaş	9	39,1	14	60,9	23
>12 yaş	15	46,9	17	53,1	32
Toplam	89	44,5	111	55,5	200

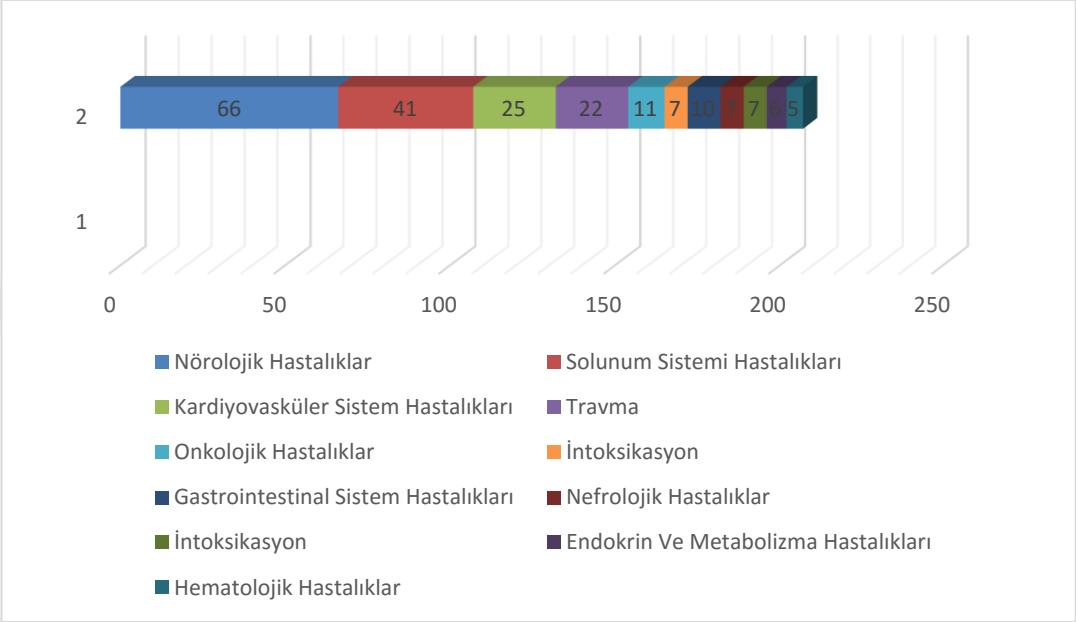
Olguların ortanca yaşları 22 ay, ortanca vücut ağırlıkları 11 kg, ortanca boyları 82,5 cm, ortanca vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 15,2 kg/m² idi.

Çalışmaya katılan olgularda yoğun bakım ünitesine en çok yatış oranı %16 ile Ekim ayında, en az yatış oranı % 5,5 ile Eylül ve Kasım ayında oldu. Olguların mevsimlere göre dağılımına bakıldığında ise 54'ü (%27) kış, 33'ü (%16,5) ilkbahar, 59'u (%29,5) yaz, 54'ü (%27) sonbahar mevsiminde yoğun bakım ünitesine kabul edilmişti (Şekil 8).



Şekil 8. Olguların Mevsimlere Göre Dağılımı

Yatış nedenlerine bakıldığında ilk 3 sırada nörolojik hastalıklar (%33), solunum sistemi hastalıkları (%20,5) ve kardiyovasküler sistem hastalıkları (%12,5) yer almaktaydı. Bunu %11 ile travmalı olgular izlemekteydi (Şekil 9) (Tablo 15).



Şekil 9. Olguların Yatış Nedenleri

Tablo 15. Olguların Başvuru Nedenleri

Yatış Nedenleri	**n**	**%**
Solunum Sistemi Hastalıkları	41	20,5
Nörolojik Hastalıklar	66	33,0
Onkolojik Hastalıklar	11	5,5
Nefrolojik Hastalıklar	7	3,5
Kardiyovaküler Sistem Hastalıkları	25	12,5
Gastroenterohepatolojik Hastalıklar	10	5,0
Hematolojik Hastalıklar	5	2,5
Endokrin Ve Metabolizma Hastalıkları	6	3,0
Travma	22	11,0
İntoksikasyon	7	3,5
Toplam	200	100

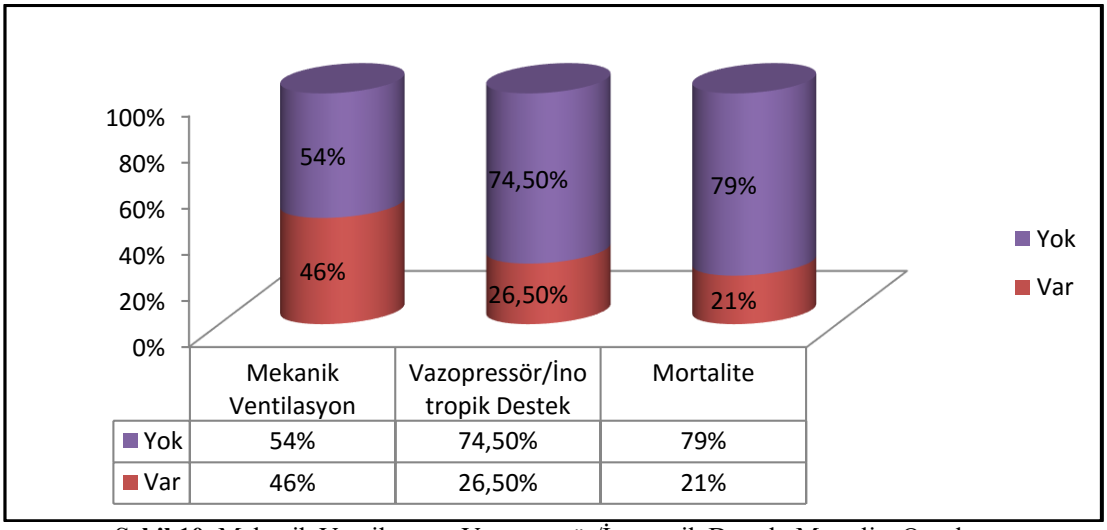
Olguların 104'ünün (%52) kronik hastalığı bulunmaktaydı. En çok saptanan kronik hastalık ise 25 (%12,5) olgu ile serebral palsi idi. Nörolojik hastalıklar eşlik eden kronik hastalıklar içinde ilk sırada idi. Doksan altı (%48) olgunun ise altta yatan kronik bir hastalığı yoktu (Tablo 16).

Tablo 16. Olgulara Eşlik Eden Kronik Hastalıklar

Kronik Hastalıklar	**Hasta Sayısı**	
	n	**%**
Down Sendromu	6	3,0
Serebral Palsi	25	12,5
Lenfoma	5	2,5
Kronik Akciğer Hastalığı	6	3,0
Kistik Fibrozis	1	0,5
Tüberküloz	1	0,5
Konjenital Kalp Hastalığı	17	8,5
Epilepsi	17	8,5
Kronik Renal Yetmezlik	4	2,0
Tip 1 Diyabet	2	1,0
Karaciğer Transplantasyonu	1	0,5
Fenilketonüri	1	0,5
Hipotiroidi	1	0,5
Astım	1	0,5
Hidrosefali	3	1,5
Spinal Muskuler Atrofi	1	0,5
Diğer Hastalıklar*	12	6,0
Yok	96	48,0
Toplam	200	100,0

Diğer Hastalıklar*: Biliyer Atrezi, Koroid Pleksusu Papillomu, Klippel Feil Sendromu, Miller Dieker Sendromu, Polikistik Böbrek Hastalığı, Lösemi, Medulloblastom, Glanzman Trombastenisi, Langerhans Hücreli Histiositozis, Anaplastik Dendroglioma, Derin Ven Tromobozu

Olguların ortalama yatış süresi 11,7±26,3 gündü, %46'sının (92) mekanik ventilatör ihtiyacı vardı, %26,5'inin (53) vazopressör ve/veya inotropik destek ihtiyacı oldu (Şekil 10). Olguların PRISM III skoru ortalaması 9,6±12,5 idi ve çalışmada yer alan olgularda mortalite oranı %21 (42) olarak saptandı.



Şekil 10. Mekanik Ventilasyon, Vazopressör/İnotropik Destek, Mortalite Oranları

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri Tablo 17'de verildi.

Tablo 17. Olguların Demografik Özellikleri

Özellikler	Ortalama±SS(Min-Maks)	Ortanca	n	%
Yatış Tanısı				
Nörolojik Hastalıklar			66	33,0
Solunum Sistemi Hastalıkları			41	20,5
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları			25	12,5
Travma			22	11,0
Onkolojik Hastalıklar			11	5,5
İntoksikasyon			7	3,5
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları			10	5,0
Nefrolojik Hastalıklar			7	3,5
İntoksikasyon			7	3,5
Endokrin Ve Metabolizma Hastalıkları			6	3,0
Hematolojik Hastalıklar			5	2,5
Eşlik Eden Kronik Hastalık Varlığı				
Serebral Palsi			25	12,5
Epilepsi			17	8,5
Konjenital Kalp Hastalığı			17	8,5
Down Sendromu			6	3,0
Kronik Akciğer Hastalığı			6	3,0
Lenfoma			5	2,5
Hidrosefali			3	1,5
Kronik Renal Yetmezlik			4	2,0
Tip 1 Diyabet			2	1,0
Diğer Hastalıklar*			19	9,5
Kronik Hastalık Yok			96	48,0

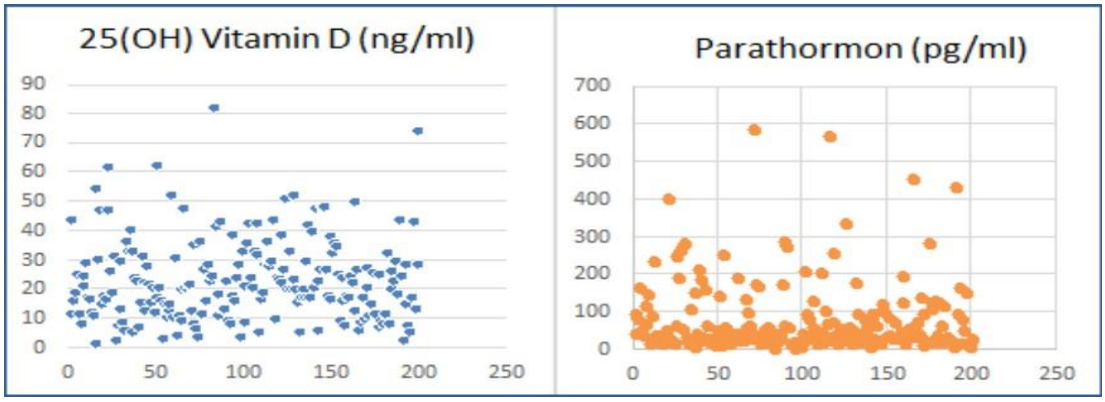
Özellikler	Ortalama±SS(Min-Maks)	Ortanca	n	%
Mekanik Ventilatör İhtiyacı				
Var			92	46,0
Yok			108	54,0
Yatış Süresi (Gün)	11,7±26,3 (1-298)	3,5		
Mekanik Ventilatör Süresi (Gün)	7,1±23,7 (0-270)	0		
Vazopressör/İnotrop İhtiyacı				
Var			53	26,5
Yok			147	73,5
PRISM III	9,6±12,5 (0-59)	5		
Sonuç				
Mortalite			42	21,0
İlgili Kliniğe Devir			158	79,0

*Diğer Hastalıklar: Kistik fibrozis, tüberküloz, astım, karaciğer transplantasyonu, biliyer atrezi, fenilketonüri, hipotiroidi, spinal muskuler atrofi, koroid pleksusu papillomu, klippel feil sendromu, miller dieker sendromu, nörometabolik hastalık, polikistik böbrek hastalığı, lösemi, medulloblastom, glanzman trombastenisi, histiositozis, anaplastik dendroglioma, derin ven tromobozu

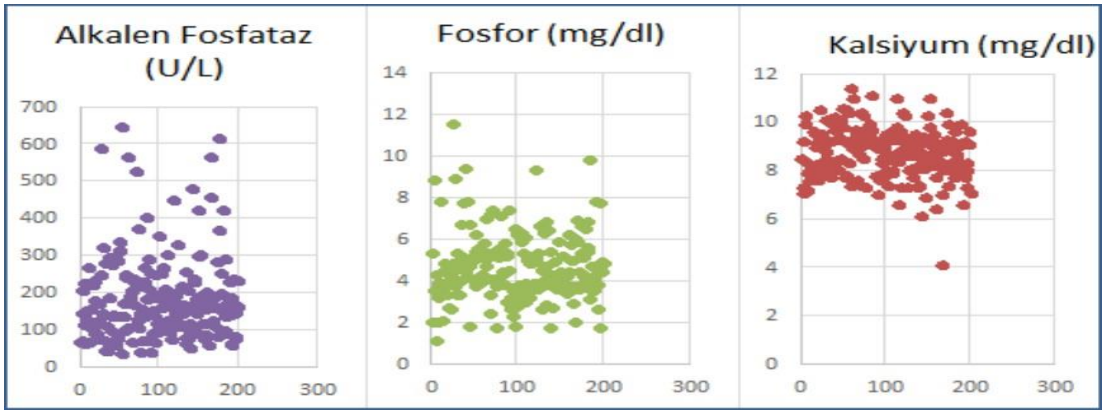
Olguların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde 25(OH)D düzeyi ortalama 22,8±13,8 ng/ml, PTH düzeyi ortalama 78,3±94,9 pg/ml, Ca düzeyi 8,7±1,0 mg/dl, P düzeyi 4,6±1,6 mg/dl, ALP düzeyi 183,3±113,4 U/L olarak saptandı (Şekil 11, Şekil 12). Olguların biyokimyasal parametreleri Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Olguların Biyokimyasal Parametreleri

	Ortalama±SS	Minimum	Maksimum
25(OH)D (ng/ml)	22,8±13,8	1,5	81,6
PTH (pg/ml)	78,3±94,9	2,9	585,7
Ca (mg/dl)	8,7±1,0	4,1	11,4
P (mg/dl)	4,6±1,6	1,1	11,5
ALP (U/L)	183,2±113,1	36	647



Şekil 11. Olguların 25(OH)D ve PTH Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 12. Olguların Ca, P ve ALP Düzeylerinin Dağılımı

Kış mevsiminde yatan olguların %72,2'si (39), ilkbahar mevsiminde yatan olguların %78,8'i (26), yaz mevsiminde yatan olguların %78'i (46), sonbahar mevsiminde yatan olguların %87'si (47) taburcu edildi. Olguların taburculuk durumu ile başvurduğu mevsim arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,30).

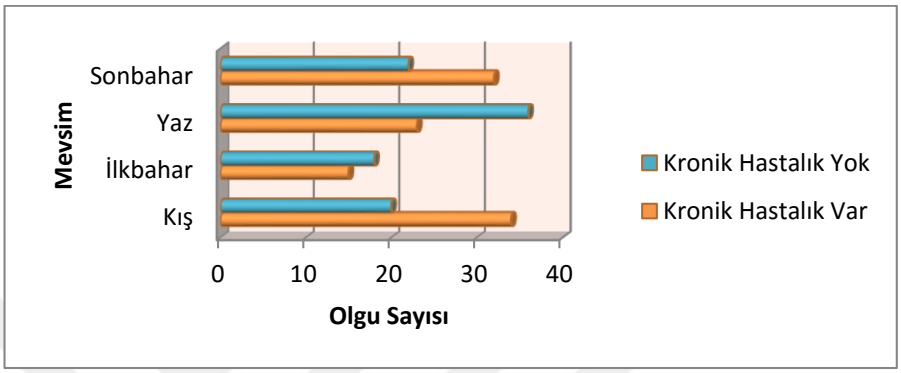
Yatış tanıları değerlendirildiğinde solunum sistemi hastalıkları ile başvuran olguların %63,4'ü kış veya sonbahar, nörolojik hastalıklar ile başvuran olguların %57,6'sı yaz veya ilkbahar, travma ve intoksikasyonlar nedeniyle başvuran olguların %75,8'i kış veya ilkbahar mevsiminde başvurdu. Solunum sistemi hastalıkları nedeniyle yatırılan olgular daha çok kış mevsiminde başvururken, travmalı olgular ve intoksikasyon nedeniyle başvuran olgular daha çok yaz mevsiminde yatırıldı. Olguların yatış tanıları ile başvurdukları mevsim arasında anlamlı ilişki mevcuttu (p<0,01) (Tablo 19).

Tablo 19. Olguların Yatış Nedenlerinin Mevsimlere Göre Oranı

Olgu Grupları	**Mevsim**								**P<0,01**
	Kış		**İlkbahar**		**Yaz**		**Sonbahar**		x^2=32,4
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Solunum Sistemi Hastalıkları	12	22,2	9	27,3	6	10,2	14	25,9	
Nörolojik Hastalıklar	23	42,6	5	15,2	21	35,5	17	31,5	
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	4	7,4	3	9,1	8	13,6	10	18,5	
Travma ve/veya İntoksikasyonlar	2	3,7	5	15,1	17	28,8	5	9,3	
Diğer Hastalıklar*	13	24,1	11	33,3	7	11,9	8	14,8	
Toplam	54	100	33	100	59	100	54	100	n=200

*Diğer Hastalıklar: Nefrolojik, Hematolojik, Onkolojik Hastalıklar, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Eşlik eden kronik bir hastalığı olan 104 olgunun %63,5'i kış veya sonbahar mevsiminde, kronik hastalığı olmayan 96 olgunun ise %56,3'ü yaz veya ilkbahar mevsiminde başvurdu. Kronik hastalığı olanlar genelde soğuk aylarda başvururken, akut hastalık ile yatırılan olgular genelde sıcak aylarda başvurdu. Olguların yatırıldığı mevsim ile kronik hastalık eşlik edip etmeme durumu arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (p=0,04) (Şekil 13).



Şekil 13. Olguların Başvurdukları Mevsimler ve Kronik Hastalık Durumları

Kronik hastalığı olan olguların yatış süresi (13,1±20,0 gün) kronik hastalığı olmayanlara (10,3±31,8 gün) göre daha uzundu (p=0,03).

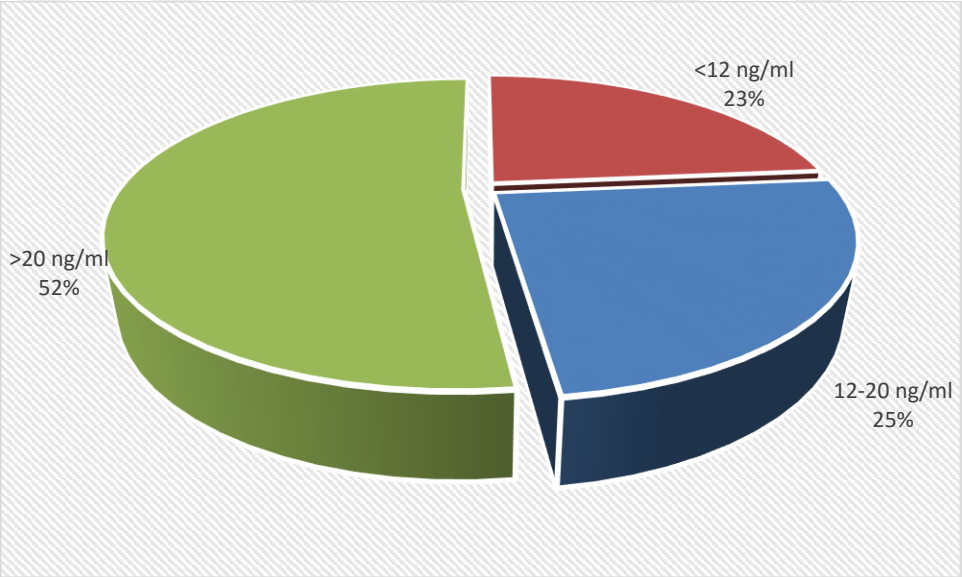
Kronik hastalığı olan olguların % 45,2'si (47) nörolojik hastalıklar nedeniyle yatırılmıştı. Kronik hastalığı olmayan olgularda en çok yatış nedeni travma ve/veya intoksikasyonlar (%28,1; n=27) idi. Olguların yatış sebeplerine göre kronik hastalık olması durumu arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,01). Nörolojik hastalıklar nedeniyle yatırılan olgulara, kronik hastalık eşlik etme olasılığı diğer olgulara göre 3,34 kat daha fazlaydı (p<0,01). Travma ve/veya intoksikasyonlar nedeniyle başvuran olgularda ise kronik hastalık eşlik etme olasılığı diğer olgulara göre 19,9 kat daha azdı (p<0,01).

Yatış sebeplerine bakıldığında endokrin ve metabolizma hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları ve intoksikasyonlar nedeniyle başvuran olguların tamamı taburcu olurken, hematolojik, onkolojik ve nefrolojik hastalıklar nedeniyle başvuran olguların %47,8'i (n=11) mortal seyretmişti. Tek tek olgulara bakıldığında en mortal seyreden hastalık grubu onkolojik hastalıklardı (%54,5; n=6). Olguların yatış sebeplerine göre mortalite durumları arasında anlamlı ilişki mevcuttu (p=0,02).

Takibinde ilgili kliniklere devir olarak taburcu olan olguların %50'sinde (79) kronik hastalık varken %50'sinde (79) yoktu. Olguların eşlik eden bir kronik hastalık olması ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,27).

PRISM III skoru ortalaması en yüksek (15,4±13,6) olan olgu grubu nefrolojik, hematolojik, onkolojik hastalıklar, endokrin ve metabolizma hastalıkları ile gastrointestinal sistem hastalıklarının dahil edildiği grup iken; en düşük (8,3±14,5) olan hasta grubu travma ve/veya intoksikasyonlar nedeniyle başvuran olgulardı. PRISM III skoru olgu gruplarına göre anlamlı olarak değişmekteydi (p<0,01). Bununla beraber PRISM III skoru ile kronik hastalık olması arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0,45).

Olguların D vitamini düzeyleri incelendiğinde 25(OH)D düzeyi 1,5 ile 81,6 ng/ml arasındaydı ve 25(OH)D düzeyi ortalaması 22,8±13,8 ng/ml idi. Olguların %23,5'inde D vitamini düzeyi eksik, %24,5'inde yetersizdi. D vitamini düzeyi yeterli olanlar olguların %52'sini oluşturmaktaydı. D vitamini düzeyi 100 ng/ml'nin üzerinde olan olgu yoktu (Şekil 14).



Şekil 14. Olguların 25(OH)D Düzeylerine Göre Sınıflandırılması ve Yüzdeleri

Olguların biyokimyasal parametrelerine bakıldığında D vitamini düzeyleri düştükçe kalsiyum düzeylerinin düştüğü, parathormon düzeylerinin yükseldiği görüldü. Ca ve PTH düzeyleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (sırasıyla p<0,01 ve p=0,02) (Tablo 20).

Tablo 20. D Vitamini Düzeylerine Göre Biyokimyasal Parametreler

	D Vitamini Düzeyi			
	Eksik	**Yetersiz**	**Yeterli**	**p**
PTH	111,3±127,6 pg/ml	83,3±89,3 pg/ml	61,1±74,8 pg/ml	**0,02**
Ca	8,2±1,1 mg/dl	8,7±0,9 mg/dl	8,9±0,9 mg/dl	**<0,01**
P	4,5±1,5 ng/ml	4,5±1,7 ng/ml	4,6±1,6 ng/ml	0,68
ALP	205,7±157,3 U/L	169,8±104,4 U/L	178,9±91,5 U/L	0,70

D vitamini düzeylerine göre olguların demografik verileri Tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21. D Vitamini Düzeylerine Göre Olguların Demografik Özellikleri

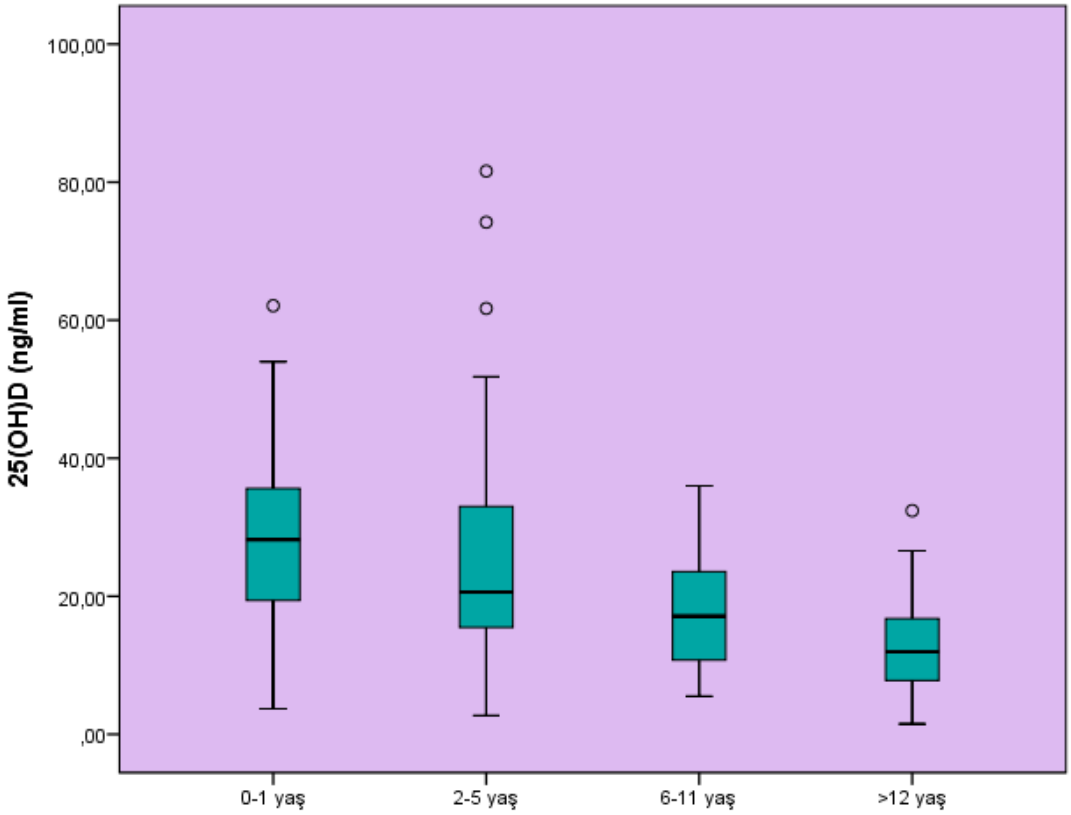
	D Vitamini Düzeyi						p
Özellikler	**Eksiklik**		**Yetersizlik**		**Yeterli**		
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet							0,76
Kız	20	42,6	24	49	45	43,3	
Erkek	27	57,4	25	51	59	56,7	
Yatış Mevsimi							0,58
Kış	15	31,9	13	26,5	26	25	
İlkbahar	9	19,1	10	20,4	14	13,5	
Yaz	9	19,1	14	28,6	36	34,6	
Sonbahar	14	29,8	12	24,5	28	26,9	
Yatış Tanısı							**<0,01**
Nörolojik Hastalıklar	5	10,6	7	14,3	29	27,9	
Solunum Sistemi Hastalıkları	20	42,6	14	28,6	32	30,8	
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	9	19,1	10	20,4	22	21,2	
Travma Ve İntoksikasyonlar	4	8,5	8	16,3	17	16,3	
Diğer Hastalıklar*	9	19,1	10	20,4	4	3,8	
Eşlik Eden Kronik Hastalık Varlığı							0,06
Var	29	61,7	19	38,8	56	53,8	
Yok	18	38,3	30	61,2	48	46,2	
Mekanik Ventilatör İhtiyacı							0,46
Var	25	53,2	20	40,8	47	45,2	
Yok	22	46,8	29	59,2	57	54,8	
Vazopressör/İnotrop İhtiyacı							0,98
Var	12	25,5	13	26,5	28	26,9	
Yok	35	74,5	36	73,5	76	73,1	
Sonuç							0,24
Mortalite	12	25,5	13	26,5	17	16,3	
Ilgili Kliniğe Devir	35	74,5	36	73,5	87	83,7	
Toplam	47	100	49	100	104	100	

Özellikler	D Vitamini Düzeyi			p
	Eksiklik	Yetersizlik	Yeterli	
	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	Ortalama±SS (Min-Maks)	
Yaş (ay)	82,0±69,8	73,5±62,7	31,9±44,9	**<0,01**
Ağırlık (kg)	20,9±16,6	21,4±15,7	11,5±10,7	**<0,01**
Boy (km)	105,0±34,6	106,4±33,1	79,6±27,3	**<0,01**
VKİ (kg/m²)	15,7±3,8	16,1±2,6	14,7±3,1	**0,01**
Yatış Süresi (gün)	13,2±21,6	7,3±10,9	13,2±32,6	0,51
Mekanik Ventilatör Süresi (gün)	8,6±19,9	2,8±6,3	8,3±29,7	0,34
PRISM III	10,4±8,6	12,8±15,8	7,8±11,9	**<0,01**

*Diğer Hastalıklar: Nefrolojik, Hematolojik, Onkolojik Hastalıklar, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları, Endokrin Ve Metabolizma Hastalıkları

D vitamini eksikliği olan olguların yaş ortalaması 82,0±69,8 aydı. D vitamini yetersizliği olan olguların 73,5±62,7 ay, D vitamini yeterli olan olguların ise yaş ortalaması 31,9±44,9 aydı. D vitamini düzeyi düştükçe yaş ortalamasının anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0,01$). Benzer şekilde D vitamini düzeyi düştükçe vücut ağırlığı ve boy uzunluğunun da arttığı saptandı ($p<0,01$). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile de D vitamini arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0,01$).

Yaş grupları 0-1 yaş, 2-5 yaş, 6-11 yaş ile 12 yaş ve üstü olarak belirlendi. Tüm olgular arasında D vitamini en düşük olan grup 12 yaş ve üzeri (12,8±7,3 ng/ml) olan grup, ikinci sırada 6-11 yaş (17,1±7,5 ng/ml) olan gruptu(Şekil 15). Bir yaş altı bebeklerde D vitamini eksikliği ve/veya yetersizliği %26,9 oranında görülürken, 1 yaş üzerinde bu oran %58,6'ya kadar yükselmekteydi. D vitamininin 20 ng/ml'nin üzerinde olması durumu 0-1 yaş bebeklerde diğer yaş gruplarına göre 3,86 kat daha fazlaydı ($p<0,01$).



Şekil 15. Yaşa Göre Vitamin D Düzeyi

Bir yaş altı bebeklere rutin olarak 400 IU D vitamini profilaksisi önerildiği için bu grup ayrı olarak da değerlendirildi. Çalışmada yer alan 67 olgu 12 ay ve altıydı (%33,5), ortanca vücut ağırlığı 5,0 kg, ortanca boy 59,0 cm, ortanca PRISM III skoru 6, ortanca 25(OH)D düzeyi 28,2 ng/ml idi. Olguların 25(OH)D düzeyi ortalaması ise 27,6±13,4ng/ml idi. Bir yaş altı bebeklerde cinsiyet, ağırlık, boy, yatırıldıkları mevsim, mekanik ventilatör gereksinimleri, PRISM III skorları ve mortalite durumları ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla p=0,93; 0,45; 0,24; 0,67; 0,17; 0,19; 0,27).

Bir yaş altı olguların %22,4'ü (15) mortal seyrederken bu oran D vitamini yeterli olan olgularda da aynıydı. Bir yaş altı bebeklerin D vitamini düzeylerine göre demografik verileri Tablo 22'de özetlendi.

Tablo 22. Bir Yaş Altı Bebeklerin D Vitamini Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi

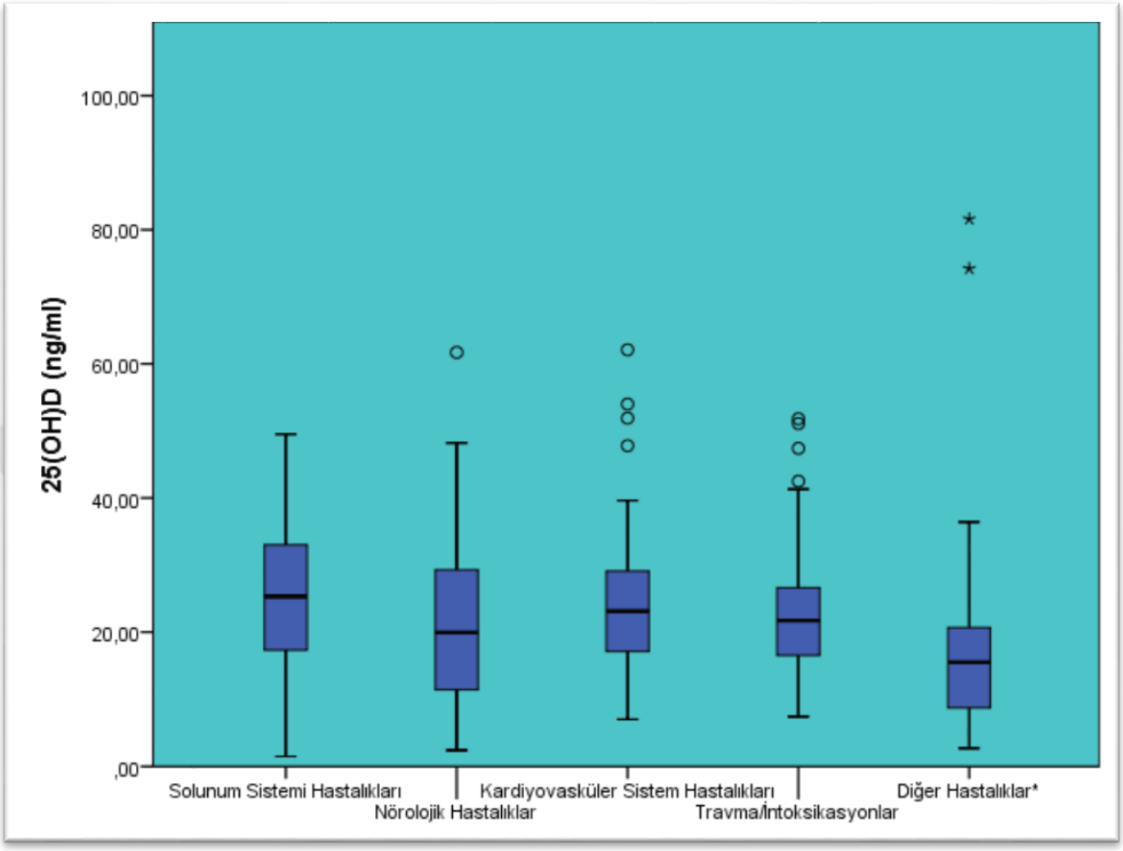
	D Vitamini Düzeyi						
	Eksiklik		Yetersizlik		Yeterli		p
Özellikler	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet							0,93
Kız	6	50,0	3	50,0	22	44,9	
Erkek	6	50,0	3	50,0	27	55,1	
Yatış Mevsimi							0,67
İlkbahar	3	25,0	1	16,7	6	12,3	
Yaz	3	25,0	2	33,3	17	34,7	
Sonbahar	5	41,7	1	16,7	13	26,6	
Kış	1	8,3	2	33,3	13	26,4	
Mekanik Ventilatör İhtiyacı							0,17
Var	6	50,0	1	16,7	28	57,1	
Yok	6	50,0	5	83,3	21	42,9	
Sonuç							0,27
Mortalite	4	33,3	0	0	11	22,4	
İlgili Kliniğe Devir	8	66,7	6	100	38	77,6	
Toplam	12	100	6	100	49	100	
	Ortalama±SS (Min-Maks)		**Ortalama±SS (Min-Maks)**		**Ortalama±SS (Min-Maks)**		
Ağırlık (kg)	6,3±2,4		5,4±2,8		5,4±2,1		0,45
Boy (cm)	63,8±8,5		58,8±10,4		59,3±8,1		0,24
PRISM III	11,1±7,6		8,3±7,9		9,5±13,1		0,19

Çalışmaya alınan 200 olgu arasında D vitamini yeterli düzeyde olanların 45'i (%43,3) kız, 59'u (%56,7) erkekti. D vitamini yetersiz olan olguların 24'ü (%49,0) kız, 25'i (%51,0) erkek; eksik olan olguların ise 20'si (%42,6) kız, 27'si (%57,4) erkekti. D vitamini düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,76).

D vitamini eksikliği olan olguların %29,8'i (124) sonbahar mevsiminde, %31,9'u (15) kış mevsiminde, % 19,1'i (9) ilkbahar mevsiminde, % 19,1'i (9) yaz mevsiminde yatırılırken, diğer olguların %32,7'si (50) yaz, %26,1'i (40) sonbahar, %25,5'i (39) kış, % 15,7'si (24) ilkbahar mevsiminde yatırıldı. Olguların yatış mevsimleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,58).

Olguların yatış nedenlerine bakıldığında 25(OH)D düzeyinin en düşük olduğu grup 18,8±16,4 ng/ml ile nefrolojik, hematolojik, onkolojik hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları ile endokrin ve metabolizma hastalıklarının dahil edildiği grup idi. Diğer olguların ise 25(OH)D düzeyleri ortalaması 20 ng/ml'nin

üzerindeydi. Olguların yatış tanılarına göre D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,01) (Şekil 16).

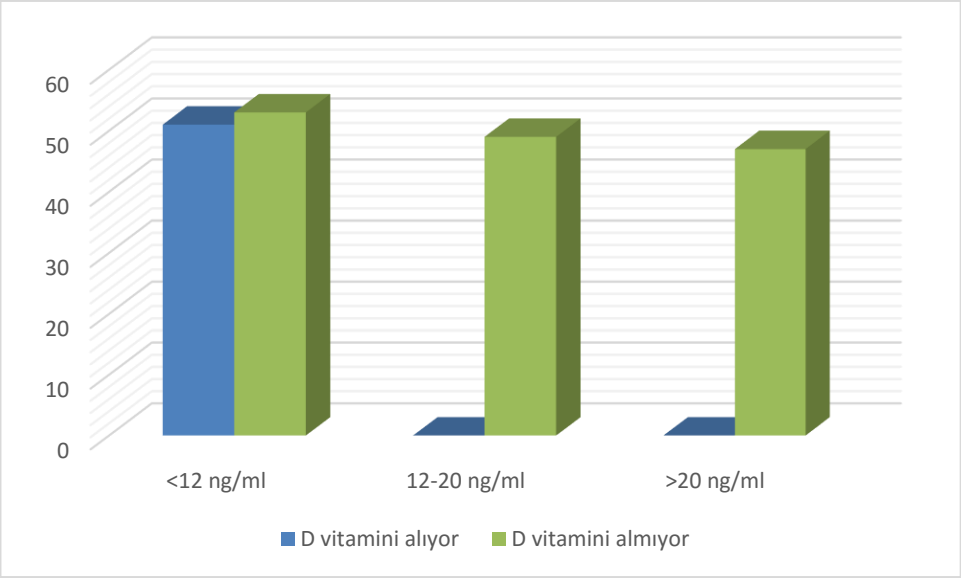


*Diğer Hastalıklar: Nefrolojik, Hematolojik, Onkolojik Hastalıklar, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları, Endokrin Ve Metabolizma Hastalıkları

Şekil 16. Yatış Tanılarına Göre Olguların 25(OH)D Düzeyleri

D vitamini düzeyi yeterli olan 104 olgudan 56'sının (%53,8) eşlik eden kronik bir hastalığı varken, 48'inin (%46,2) yoktu. D vitamini düzeyi 12 ng/ml'nin altında olan olguların ise 29'unun (%61,7) kronik hastalığı varken, 18'inin (%38,3) kronik bir hastalığı yoktu. D vitamini düşük olan olguların kronik hastalık oranlarının daha yüksek olduğu görülmekle beraber bu durum istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildi (p=0,06).

Çalışmaya alınan tüm olgular içinde D vitamini yeterli olan 104 olgunun 51'inde (%49) son 6 ay içinde D vitamini depo ya da profilaksi kullanım öyküsü varken, D vitamini yetersiz veya eksik olan olgularda ise D vitamini kullanım öyküsü yoktu. D vitamini düzeyleri ile D vitamini kullanımı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (p<0,01) (Şekil 17).



Şekil 17. D Vitamini Alım Öyküsünün D Vitamini Düzeyine Göre Sınıflandırılması

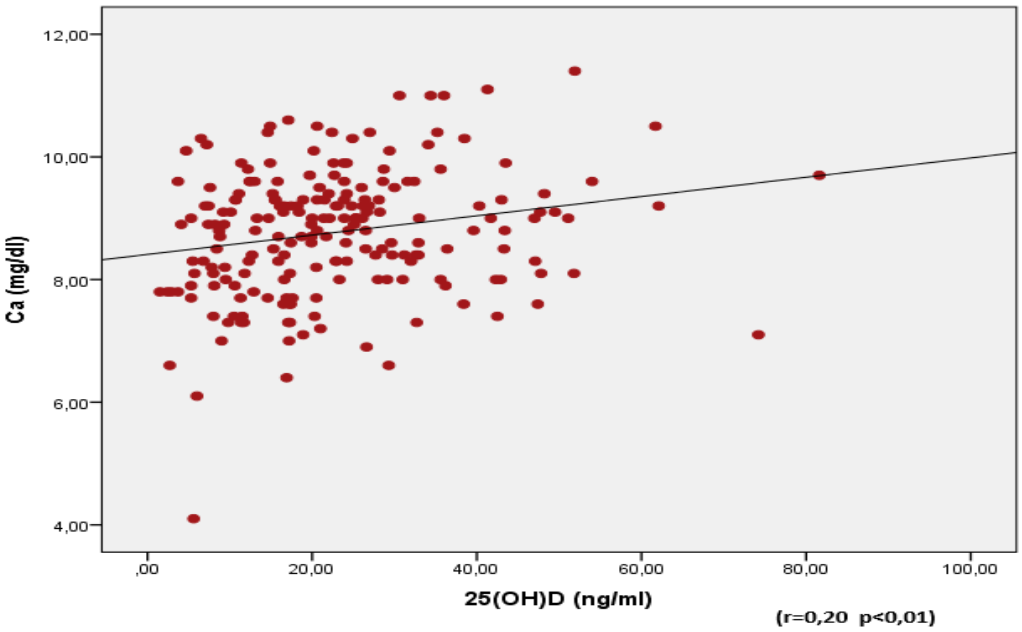
Mekanik ventilatör gereksinimi ile D vitamini arasındaki ilişki incelendiğinde; D vitamini yeterli seviyelerde olan tüm olguların %45,2'sinde (47) takibinde mekanik ventilatör gereksinimi olurken, bu oran D vitamini yetersiz olan olgularda %40,8 (20), eksik olan olgularda %53,2 (25) idi. D vitamini düzeyleri ile mekanik ventilatör gereksinimleri arasında da anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,46).

D vitamini düzeyi yeterli olan olguların ortalama yatış süreleri 13,2±32,6 gün iken, yetersiz olanların 7,3±10,9 gün, eksik olanların ise 13,2±21,6 gün idi. Mekanik ventilatörde kalış sürelerine bakıldığında D vitamini yeterli olanlarda 8,3±29,7 gün iken, yetersiz olanlarda 2,8±6,3 gün, eksik olanlarda 8,6±19,9 gün idi. Olguların yatış süreleri veya mekanik ventilatörde kalış sürelerinin D vitamini düzeyini etkilemediği görüldü (sırasıyla p=0,51; p=0,34).

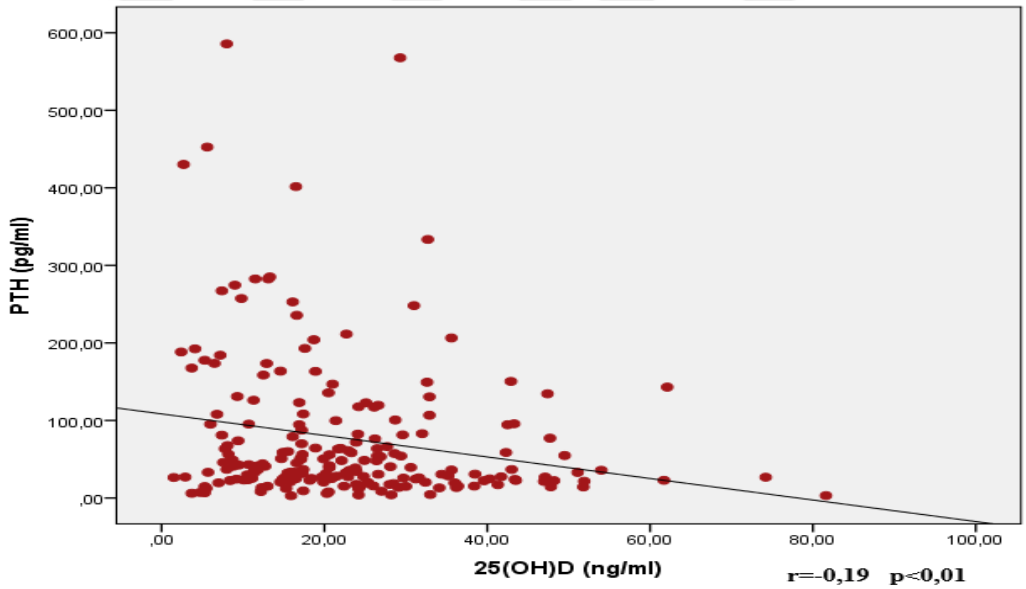
Vazopressör ve/veya inotropik ajan kullanan 53 hastanın 12'sinde (%25,5) D vitamini düzeyi eksik iken, 13'ünde (%26,5) yetersiz, 28'inde (%26,9) yeterliydi. Vazopressör ve/veya inotropik ajan kullanımı ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,98).

Olguların korelasyon testlerine bakıldığında; D vitaminin beklendiği şekilde Ca ile pozitif yönde (r=0,20, p<0,01) (Şekil 18), PTH ile negatif yönde (r=-0,19, p<0,01) (Şekil 19), yaş ile negatif yönde (r=-0,42, p<0,01) (Şekil 20) korelasyonu vardı.

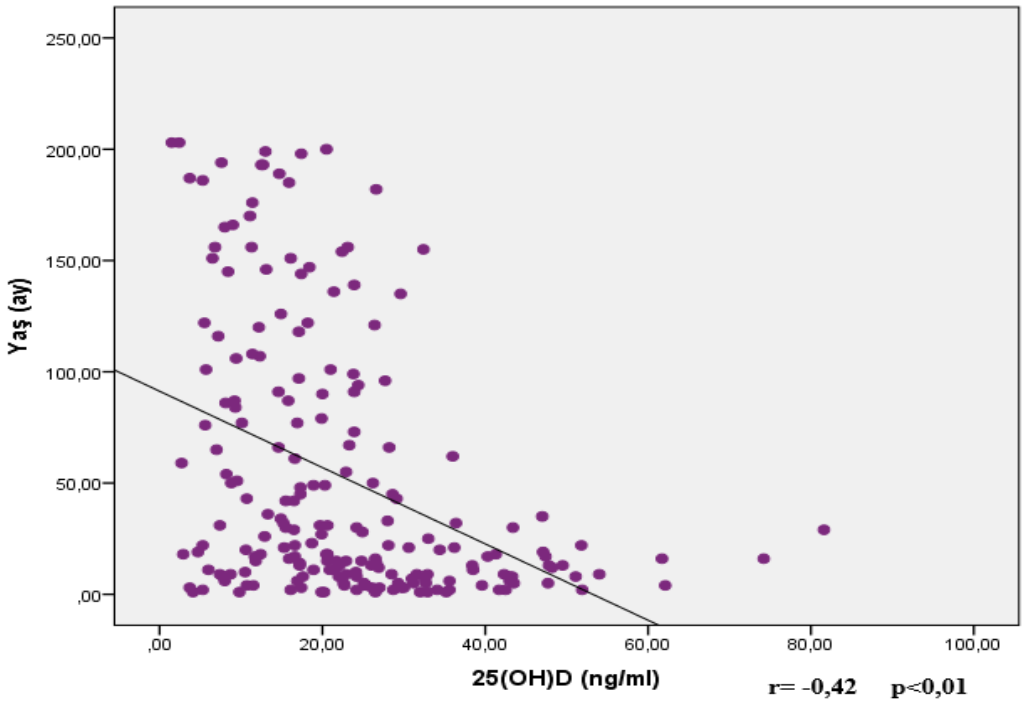
Bununla birlikte D vitamini, PRISM III skoru ile de negatif korele idi (r=-0,21, p<0,01) (Şekil 21).



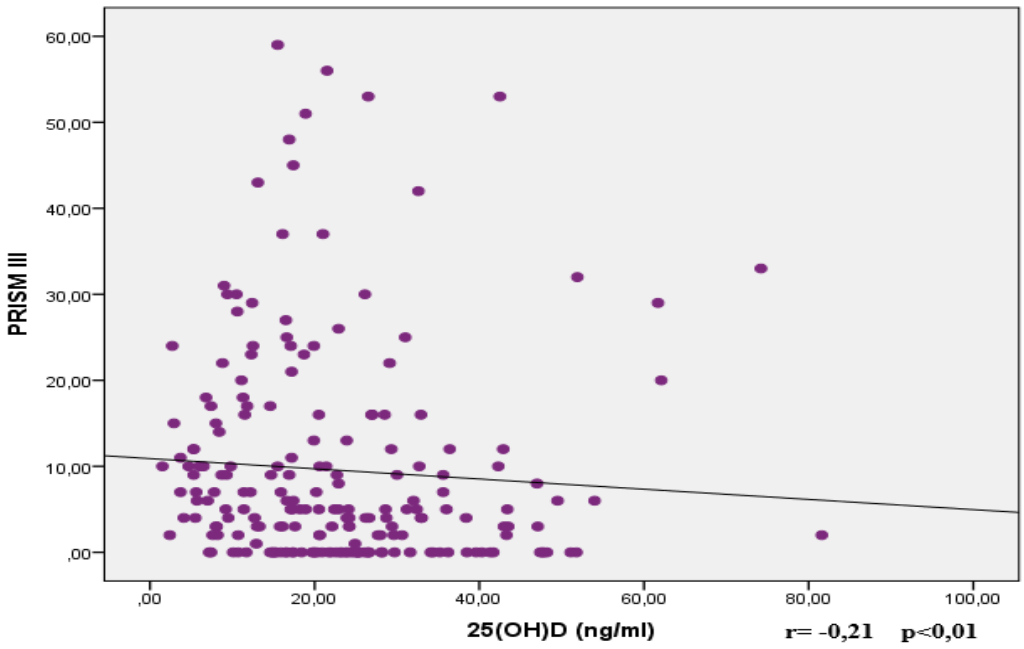
Şekil 18. D vitamini-Ca Korelasyon Grafiği



Şekil 19. D vitamini-PTH Korelasyon Grafiği

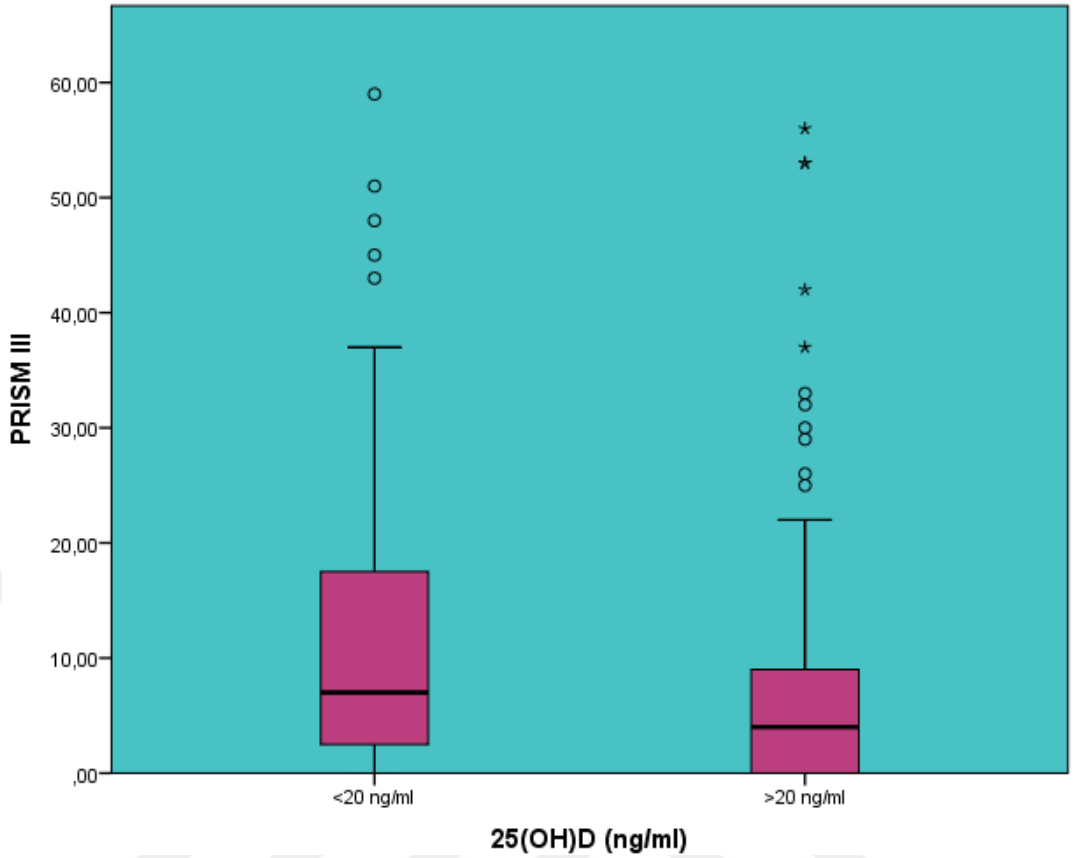


Şekil 20. D vitamini-Yaş Korelasyon Grafiği



Şekil 21. D vitamini-PRISM III Korelasyon Grafiği

D vitamini düzeyi yeterli olan olgularda PRISM III skoru ortalama değeri 7,8±11,9 iken, eksik olan olgularda 10,4±8,6 idi. D vitamini eksikliği olan olguların PRISM III skorunun anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$) (Şekil 22).



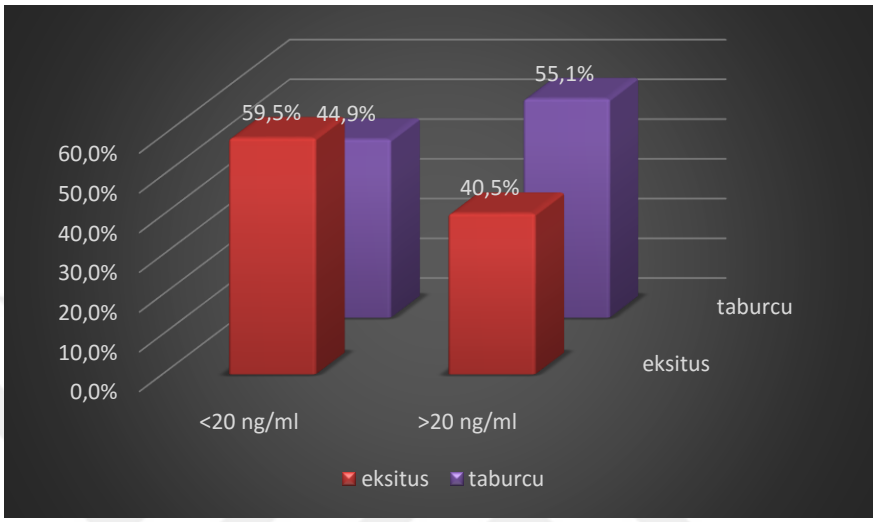
Şekil 22. D Vitamini Düzeylerine Göre PRISM III Skorlarının Box Plot Grafiğinde Gösterilmesi

Olguların yoğun bakımdan ayrılış durumları D vitamini düzeylerine göre kıyaslandığında eksitus olan 42 olgunun 25'inde D vitamini eksik veya yetersiz iken, 17'sinde yeterliydi. İlgili kliniklere devir olan olguların 158 olgunun ise 71'inde D vitamini eksik veya yetersiz, 87'sinde yeterliydi. Eksitus olan olguların %59,5'inin D vitamini yetersiz veya eksikken, taburcu olan olgularda bu oran %45 ile daha düşüktü. Bununla birlikte D vitamini eksikliği ile yoğun bakımdan ayrılış durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktu (p=0,09) (Tablo 23) (Şekil 23).

Eksitus olan olguların D vitamini ortalaması 20,3±13,1 ng/ml iken, taburcu olan olguların 23,5±13,9 ng/ml idi. Taburcu olan olguların D vitamini düzeyi eksitus olanlara göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,12).

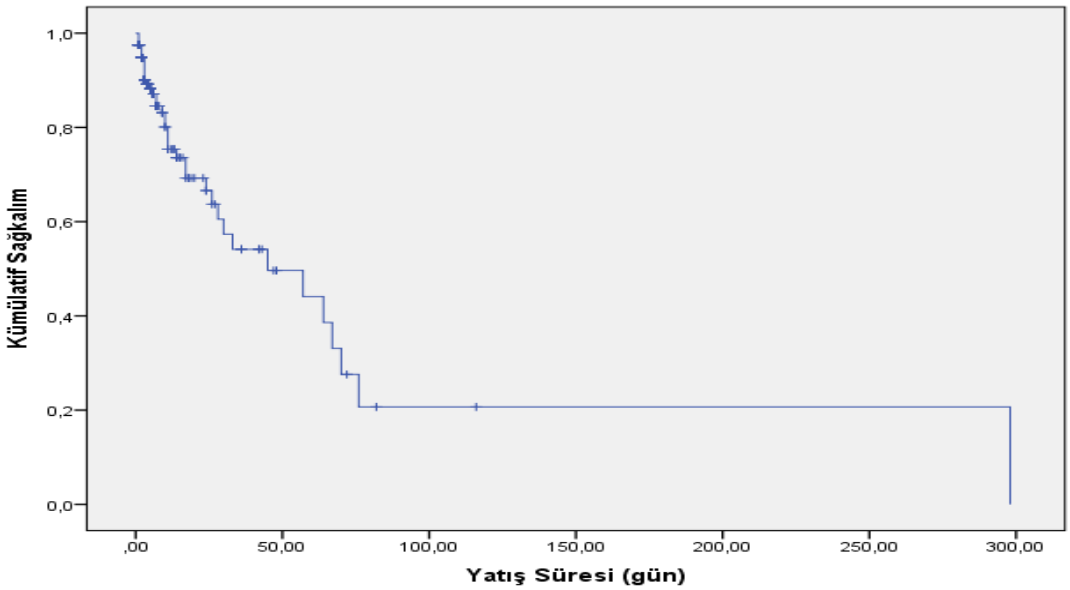
Tablo 23. D Vitamini Düzeylerine Göre PRISM III Skor Ortalaması ve Mortalite Yüzdeleri

	D Vitamini		
	Yeterli	**Yetersiz/Eksik**	**Toplam**
PRISM III	8,2±11,9	10,1±12,6	9,6±12,5
Mortalite	%16,3	%26,0	p=0,09



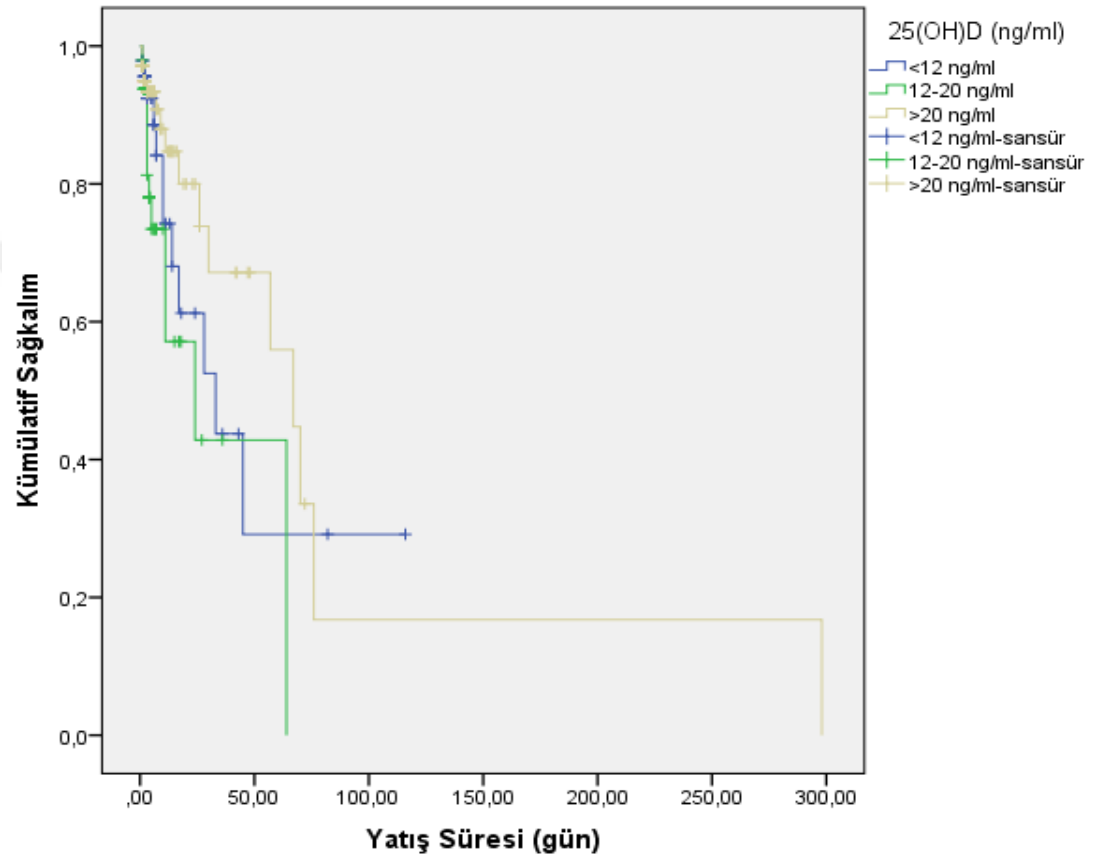
Şekil 23. D Vitamini Düzeylerine Göre Mortalite Oranları

Çalışmada yer alan olguların sağ kalımları Kaplan Meier sağ kalım analizi ile değerlendirildi. Olguların ortalama sağ kalım süresi 89,9±29,9 gün, ortanca sağ kalım süresi 45 gündü. Üçüncü günde olguların %90'ı yaşıyorken, bu oran 11. günde %75, 45. günde %50, 70. günde %20 idi (Şekil 24).



Şekil 24. Yoğun Bakımda Takip Edilen Olguların Sağ Kalımları

Sağ kalımlara D vitamininin etkisi araştırıldığında; D vitamini eksik olanların (<12 ng/ml) ortalama sağ kalım süresi 49,4±12,7 gün iken, yetersiz olanların (12-20 ng/ml) 33,5±7,6 gün, yeterli olanların (>20 ng/ml) ise 89,8±34,0 gündü. Bu analiz sonucunda olguların sağ kalım sürelerine D vitamini düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkisi olduğu saptandı (x^2= 6,0, p=0,04) (Şekil 25).



Şekil 25. Yoğun Bakımda Takip Edilen Olguların D Vitamini Düzeylerine Göre Sağ Kalımları

5. TARTIŞMA

D vitamininin başlıca görevi kalsiyum-fosfor metabolizmasında dengeyi sağlamaktır. Bu dengeyi kemik, böbrek, paratiroid bezleri ve barsaklar üzerinden etki ederek sağlar[2, 5]. D vitamininin kemik metabolizması üzerine olan etkileri daha çok ön planda olup, eksikliğinde gelişen rikets hastalığı sadece buzdağının görünen yüzüdür[30]. Görünmeyen kısmını vurgulamak için "subklinik vitamin D eksikliği" tanımı ortaya koyulmuştur[30]. İskelet sisteminde bulgu yaratmayan ancak tetkik edildiğinde PTH düzeyini yükseltecek kadar düşük 25(OH)D seviyeleri ile seyreden bu durumda birçok hastalık insidansı artmıştır. D vitamininin otoimmün hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar ve bazı enfeksiyoz ajanlar üzerinde immün sistem üzerinden koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir[12, 43, 109, 110, 178]. Steroid öncülü (kalsitriol) olan D vitaminin bazı gen transkripsiyonları üzerinden antineoplastik etkileri saptanmıştır[13, 114]. Çeşitli mekanizmalar üzerinden D vitaminin kardiyovasküler sistem, obezite, solunum yolu hastalıkları ve santral sinir sistemi üzerinde de koruyucu etkileri olduğu görülmüştür[11, 129, 131, 144, 146, 148, 159].

D vitamini üzerindeki çalışmalar bunun bir vitaminden çok daha fazlası olduğunu göstermiştir ve bu vitaminin kritik hastalarda mortalite ve morbidite üzerinde önemli olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır[13, 20, 173, 179]. Trongtrakul ve ark. 2017 yılında yayınladıkları bir çalışmada 110 yetişkin sepsis tanılı hasta değerlendirilmiş, %75'inde D vitamini eksikliği saptanmıştır[180]. Aynı çalışmada D vitamini eksik olan olguların 30 günlük mortalite oranlarının daha yüksek olduğu, mekanik ventilatör ihtiyaçlarının daha fazla olduğu görülmüştür[180]. Melamed ve ark. 2008 yılında yaptığı retrospektif bir çalışmada 1988-1994 yılları arasındaki 13331 erişkin olgu taranmış ve çalışma sonucunda 25(OH)D düzeyi 17,8 ng/ml ve altı olan olguların 32 ng/ml ve üstü olanlara göre mortalite oranlarının %26 daha fazla olduğu görülmüştür[18]. Güneybatı İngiltere'de 2012 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada ortalama yaşı 9,9 yaş olan 7560 çocuğun D vitamini eksikliği prevalansı %29 olarak bulunmuştur[181].

Yoğun bakım takibi gerektiren olgular üzerinde yapılan çalışmalara kronolojik olarak bakıldığında; 1998 yılında Nierman ve ark. solunum yetmezliği olan olgular üzerinde yaptıkları bir çalışmada 49 olgu değerlendirilmiş ve 25(OH)D düzeyi

ortalama 12,0±6,3 ng/ml saptanmıştı[182]. Erişkin yoğun bakım ünitesinde 2003 yılında 22 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada ise, 25(OH)D düzeyi ortalaması 10,9±4,2 ng/ml idi[171]. McNally ve ark. 2009 yılında alt solunum yolu enfeksiyonu olan pediatrik olguları incelediler, yoğun bakıma yatacak kadar ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu olan olguların 25(OH)D düzeylerini 19,6 ng/ml ile anlamlı şekilde düşük saptadılar[183]. Bu tarihten itibaren pediatrik olgular daha çok incelenmeye başlandı. Madden ve ark. 2012 yayınladıkları bir çalışmada 511 pediatrik yoğun bakım olgusunun 25(OH)D ortalaması 22,5 ng/ml olarak bulunmuştu[184]. İspanya'da 2014 yılında sağlıklı çocuklar ile yoğun bakım ihtiyacı olan çocuklar arasında yapılan bir çalışmada 156 pediatrik yoğun bakım olgusunun 25(OH)D ortalaması 26 ng/ml olarak saptandı[185]. Ülkemizde 2016 yılında yapılan çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 205 olgunun katıldığı bir çalışmada 25(OH)D ortalaması 19,9 ng/ml idi[186]. Yine ülkemizde 2017 yılında Malatya ilinde yapılan çalışmada ise çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 327 olgunun ortalama 25(OH)D düzeyi 20,9 ng/ml idi[187]. Biz ise çalışmamızda tüm olgularımızın ortalama 25(OH)D düzeyini 22,8 ng/ml olarak bulduk. Bizim olgularımızda D vitamini ortalaması Madden ve ark. çalışması ile benzer olduğu görüldü; bu durumun olgularımız yaş dağılımlarının benzer olmasına bağlı olabileceği düşünülebilir. Günümüze geldikçe yapılan çalışmalarda D vitamini ortalamalarının daha yüksek saptandığı görüldü, bu durum toplum sağlığında D vitamininin önemi konusunda farkındalığın artmasına bağlı olabilir.

D vitamini eksikliği dünyayı etkileyen bir toplum sağlığı problemi olarak görülmektedir[4, 188]. Dünyada sanayileşmiş kuzey ülkelerinde D vitamini eksikliği sıklıkla görülmektedir[188]. Kanada'da yapılan çalışmalarda çocuklar ve adölesanlarda D vitamini eksikliğinin %30-50 sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir[189, 190]. Amerika Birleşik Devletleri tarafından 2001-2006 yılları arasında yürütülen Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketinde D vitamini eksikliği prevalansı %33 olarak belirtilmiştir[191]. Hintli okul çocukları üzerinde yapılan 5137 olgunun dahil edildiği bir çalışmada hipovitaminozis D prevelansı %84'ün üzerindedir[192]. Afrika, Avustralya, Brezilya, Orta Doğu ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda da D vitamini eksikliğinin yüksek olduğu belgelenmiştir[193-197]. Adölesan kızlar üzerinde yapılan çalışmalarda subklinik vitamin D eksikliği önemli bir sorun olarak görülmüş, kış sonunda ve örtünen adölesan kızlarda daha belirgin olmak üzere, bu yaş grubunda D vitamini

eksikliği ve/veya yetersizliği %60-87 oranında saptanmıştır[198-200]. İstanbul'da 440 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini eksiklik ve/veya yetersizliği %40 oranında bulunmuştur[201]. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan olguların D vitamini eksikliği %58,5 oranında bulunmuştur[186]. Çocuk yoğun bakım olguları arasında yapılan başka bir çalışmada %68,6 oranında hipovitaminoz D saptanmıştır[187]. Bizim çalışmamızda D vitamini yetersizliği ve/veya eksikliği %48 oranında saptandı. Çalışmamızda Türkiye ortalamasına ve diğer illerde yapılan benzer çalışmalara göre daha düşük bir D vitamini eksikliği prevelansı vardı. Olgularımızın yaş ortalamasının düşük olmasının bu duruma etkili olmuş olabileceğini düşünüldü. Tüm bu çalışmalara bakıldığında sağlıklı olgularda bile D vitamini düzeylerinin önemli derecede düşük saptanması bize, D vitamini eksikliğinin karşımıza her zaman rikets tablosu veya kalsiyum-fosfor metabolizmasında bozukluk ile gelemeyeceğini, bu durumun gelişmesi için belli bir zamana gerek olduğunu göstermektedir.

İlimizde D vitamini ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur[202-206]. İki-on iki yaş sağlıklı çocuklar üzerinde 2017 yılında yapılan bir çalışmada çocukların sadece %7,6'sının D vitamini düzeyi yeterli bulunmuştu[205]. Sağlıklı adölesanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada %89,7 oranında D vitamini eksikliği ve/veya yetersizliği saptandı[200]. Bölgemizde 0-3 yaş çocuklarda rikets sıklığını bulmak amacıyla 2008 yılında yapılan bir çalışmada bakılan 39133 olgunun 39'u (%0,1) D vitamini eksikliğine bağlı rikets tanısı aldı[206]. Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği sıklığı benzer tarihlerde sağlıklı çocuklar üzerinde yapılan çalışmalara göre daha azdı[205]. Sağlıklı çocuklar üzerinden yapılan çalışmalarda yaş aralıkları homojen olarak dağılırken bizim olgularımızın çoğunu 0-12 ay bebekler oluşturmaktaydı (%33,5). 0-12 ay olgularda, tüm olgularımıza göre neredeyse 2 kat daha fazla D vitamini alımı öyküsü vardı. Bu nedenle çocuk yoğun bakım ünitesinde D vitamini düzeylerimizin Erzurum'da yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek saptandığı düşünüldü.

Olgularımızın yaş ortalaması 53,8±60,4 ay, ortanca değeri 22 aydı. En çok başvuru %33,5 (67) ile 0-1 yaş grubunda oldu. Bir yaş altı bebeklerde D vitamini eksikliği/yetersizliği sıklığı %26,9 iken, 1 yaş üzerinde bu oran %58,6'ya kadar yükselmekteydi. Yapılan benzer bir çalışmada 33 pediatrik yoğun bakım olgusu incelenmiş ve yaşa göre D vitamini düzeyinin anlamlı olarak değişmediği

görülmüştür[207]. Bizim çalışmamızda olgu sayısının daha fazla olması yaş ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koymuş olabilir. Ülkemizde 2005 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen 1 yaş altı bebeklere ücretsiz olarak verilen günlük 400 IU D vitamini profilaksisi 0-1 yaş bebeklerde D vitamini eksikliği oranını düşürmekteydi[208-210]. Çalışmamızda 1 yaş üzerindeki olgularda D vitamininin anlamlı olarak düştüğünü gördük, bu da bize 1 yaşından sonra da D vitamini profilaksisi gerekebileceğini gösterdi. Ücretsiz D vitamin programının olumlu etkileri sonucunda Erzurum bölgesinde 0-3 yaş grubunda 1998'de %6 olan rikets sıklığının 2008'de %0,09'a düştüğü gösterilmiştir[28]. İlimizde 2014 yılında anne ve bebeklerin kord kanı ile 6. aylarında D vitamini düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada olguların 6. ay 25(OH)D ortalaması 39,7±12,3 ng/ml olarak bulundu[204]. Bizim ilk 1 yaş olgularımızın ise 25(OH)D ortalaması 27,6±13,4 ng/ml idi, ileri yaş yoğun bakımda yatan olgulardan daha yüksek ancak literatürde yer alan benzer yaş grubunda sağlıklı bebeklere göre daha düşük olduğu görüldü[204]. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamıza bakılarak, D vitamininin aynı yaş grubunda sağlıklılara göre daha düşük olması, morbidite ve mortalite üzerinde etkili olduğunu gösterebilir.

Dobnig ve ark. 2008 yılında yetişkin yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada D vitamini düzeyinin yükseldikçe VKİ'nin azaldığı ve normal aralığa yaklaştığı görüldü[20]. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olması ve yağda depolanması nedeniyle obezlerde dolaşıma çıkamadığından daha düşük saptanır[64, 65]. Samsun'da yapılan çalışmada VKİ ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı[186]. Çalışmamızda D vitamini eksik ve/veya yetersiz olanların vücut kitle indeksi (VKİ) daha yüksekken, D vitamini yeterli olanların VKİ istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Olgularımızın VKİ ortalamaları yaş aralıklarına ayrılarak değerlendirildiğinde (0-1 yaş, 2-5 yaş, 6-11 yaş ile 12 yaş ve üstü) genel olarak normal persantil aralığında seyretti. Bu yüzden 0-18 yaş gibi geniş bir yaş aralığı değerlendirilirken VKİ değerlerinin persantil aralığına göre değerlendirilmesinin daha önemli olduğu görüldü.

Normal koşullarda D vitaminin insan vücudunda sentezlenmesi için güneş ışınlarına gereksinim duyulmaktadır. Yeterli güneş ışınlarına maruz kalınsa bile enlem düzeyleri, kapalı giyinmeyi gerektirecek kadar hava soğukluğu, coğrafi koşullar, mevsimler, hava kirliliği, uygun olmayan beslenme, güneş kremleri kullanımı gibi

sebepler UVB ışınlarının etkin şekilde kullanımına engel olmaktadır[48-51]. Rey ve ark. yaptıkları çalışmada olguların D vitamini düzeylerinin en yüksek bulunduğu mevsim 30,1 ng/ml ile ilkbahar mevsimi iken, en düşük 23,0 ng/ml ile kış mevsimiydi, ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,76). Erişkin ve çocuk olguları kapsayan 4168 olgunun incelendiği bir diğer çalışmada ise D vitamini düzeyleri ilkbahar ve yaz aylarında daha yüksek bulundu[211]. Çocuk yoğun bakım olgularının incelendiği başka bir çalışmada ortalama 25(OH)D düzeyi 21,1 ng/ml ile en düşük kış ve sonbahar mevsimindeydi[184]. McNally ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise Kanada'da ÇYBÜ'de takip edilen olgular arasında D vitamini düşüklüğünün en çok saptandığı mevsim yaz ve sonbahardı[212]. Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) başvuran olgular arasında özellikle kış mevsiminde olan yatışların D vitamini seviyelerini istatistiksel anlamlı şekilde etkilemekteydi[186]. Çocuk yoğun bakım olgularının incelendiği farklı çalışmalarda mevsimlerin D vitamini düzeylerini etkilemediği gösterildi[187, 207]. Bizim çalışmamızda ise D vitamini eksikliği olan olguların çoğu (%61,7) kış ve sonbahar mevsiminde yatırıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Güneş ışınlarının ve uygun iklim koşullarının D vitamini sentezi üzerinde etkisi olduğu kaçınılmazdır, ancak mevsimler arasında anlamlı farklılığın tüm çalışmalarda olmaması bize D vitamini eksikliğinin her mevsimde tetkik edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Pediatrik olguların yoğun bakım gereksinimi yaratacak kadar ciddi morbidite durumuna zemin hazırlayan faktörlerden biri de kronik hastalık eşlik edip etmeme durumudur. Literatürde kronik hastalık eşlik eden olguların D vitamini düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır ve genellikle erişkin olgular üzerinde çalışılmıştır [136, 213-215]. Madden ve ark. çalışmasında ÇYBÜ'de yatan olguların %82,4'ünün altta yatan kronik bir hastalığı vardı ve saptanan kronik hastalık çoğunlukla solunumsal veya nörolojik problemlerle ilgiliydi, eşlik eden kronik hastalığı olan olguların 25(OH)D ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti[184]. Literatürde yer alan iki farklı çalışmada ÇYBÜ'de takip edilen olgularda D vitamini eksikliği ile kronik hastalık durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü[185, 216]. McNally ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise olguların %61'inde kronik hastalık saptandı, kronik hastalığı olan olguların da %70,3'ünde D vitaminin eksik düzeyde idi[212]. Ülkemizdeki çalışmalara bakacak olursak; yapılan bir çalışmada kronik

hastalığı olan olguların %62,4'ünde[187], bir diğerinde %52,5'inde[186], başka bir çalışmada ise %20'sinde[207] D vitamini eksik bulunmuştur. Çalışmamızda olgularımızın %52'sinin kronik hastalığı varken, olguların çoğunda tanı serebral palsi idi. Kronik hastalığı olan olguların %46,1'inde, kronik hastalık olmayan olguların ise %50'sinde D vitamini eksik idi. Kronik hastalık durumunun D vitamini düzeyini istatistiksel olarak etkilemediği görüldü. Bizim çalışmamızdaki oranlar Rey ve ark. çalışmasındaki oranlara benzer, incelenen diğer çalışmalara göre kronik hastalarda D vitamini düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Hastanemiz Doğu Anadolu bölgesinde çocuk yoğun bakım hizmeti sunan en kapsamlı merkezlerden biri olup, kronik hasta takibi fazladır. Bu durum kronik hastalarda nutrisyonel sorunlar sık olmasına rağmen, hastaneye başvuruları ve tetkikleri sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğundan D vitaminin sıklıkla tedavi edilmesine bağlanabilir.

Literatürde D vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında cinsiyet ile D vitamini eksikliği arasında ilişki saptanmamıştır[184-187, 207, 212, 216]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde cinsiyet ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,75).

D vitamini düzeylerini değerlendirirken ön planda bulundurulması gereken durumlardan biri de olguların yatış sebepleridir. Literatürde yer alan bir çalışmada ÇYBÜ'de yatan olguların büyük çoğunluğu cerrahi patolojilerden dolayı yatırılmıştır, bu nedenle cerrahi patolojileri ayrı ayrı sınıflandırmış ve D vitamini düzeyleri ile yatış nedenleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır[184]. Bir başka çalışmada olgular medikal, cerrahi, travma, onkolojik, septik ve kardiyak sebeplere göre sınıflandırılmış ve bu olgular arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır[212]. Rey ve ark. ise çalışmalarında metabolik veya renal sebeplerle yatan olguların D vitamini düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, solunum yolu problemleri ile yatan olguların ise D vitaminini anlamlı derecede yüksek saptamışlardır[185]. İstanbul'da yapılan bir çalışmada olguların yatış sebepleri ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır[207]. Bizim çalışmamızda ortalama 25(OH)D düzeyleri nefrolojik, hematolojik, onkolojik hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları ile endokrin ve metabolizma hastalıkların yer aldığı grupta anlamlı derecede düşüktü ve olgu grupları arasında D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılıklar vardı. Bu grubun %41'ini hematolojik ve onkolojik hastalıklar, %25'ini

gastrointestinal sistem hastalıklar, %18'ini nefrolojik hastalıklar, %15'ini ise endokrin ve metabolizma hastalıkları nedeniyle başvuran olgular oluşturmaktaydı. Tek tek incelendiğinde ise en düşük D vitamini düzeyleri 12,8±10,2 ng/ml ile nefrolojik, 14,6±6,1 ng/ml ile onkolojik ve 15,7±13,1 ng/ml ile hematolojik hastalıklar nedeniyle başvuran olgulardaydı. D vitamininin antineoplastik etkileri D vitamininin onkolojik hastalıklardaki önemini açıklamaktadır[114, 217, 218]. Nefrolojik hastalıklara bakıldığında ise, literatürde yetişkin kronik renal yetmezlikli hastalarda D vitamininin metabolizmasının önemli seviyede ekilenebileceğine dair yayınlar mevcuttur[219-221]. Ancak pediatrik olgularda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. D vitamininin aktivasyonu için son basamak olan 1-alfa hidroksilaz ile hidroksilasyon böbrek proksimal tübüllerinde gerçekleştiğinden nefrolojik hastalıklarda D vitamini düzeylerinin düşük olması beklenebilir bir sonuçtur.

D vitamini primer olarak kalsiyum ve fosfor metabolizmasında görevli bir hormondur. Eksikliğinde serum kalsiyum ve fosfor düzeyi düşer, parathormon ve alkalen fosfataz düzeyi ise yükselir[51]. Ancak rikets tablosu gelişene kadar subklinik D vitamini eksikliği durumunda bu değerlerde bozulmalar laboratuvara yansımayabilir[30]. Ülkemizde yapılan bir pediyatrik çalışmada olgular arasında D vitamini eksik olanların Ca düzeyleri de anlamlı olarak düşük idi[187]. Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise D vitamini düzeyi ile Ca ve P düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı[207]. Literatüre yer alan bir başka çalışmada ise iyonize Ca düzeyi ile D vitamini arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterildi, bununla beraber serum Ca düzeyi ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki yoktu[216]. Yapılan farklı çalışmalarda da D vitamini eksikliğinin hipokalsemi ile ilişkisi olduğunu gösterildi[212, 222]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde D vitamini eksiklik ve/veya yetersizliğinde hipokalsemi sıklığı artarken, beraberinde beklendiği gibi D vitamini düzeyi düştükçe PTH değerlerinin de anlamlı olarak yükseldiğini gördük.

Literatürde yer alan bir çalışmaya göre D vitamini kardiyak kontraktiliteyi düzenlediği, antiaterosklerotik, renoprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir[223]. Dolayısıyla D vitamini eksik ve/veya yetersiz olması durumunda kritik öneme sahip olgularda mortalite artabilir, morbidite uzayabilir ve olgularda kardiyak destekleyici ajanlara olan ihtiyacı artırabilir. Ponnarmeni ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmasında D vitamini eksikliğinin artmış vazopressör ihtiyacı ile korele olduğu

görüldü[24]. Yapılan farklı çalışmalarda incelenen olgular arasında inotrop ve/veya vazopressör ajan kullanımı ile vitamin D eksikliği arasında anlamlı ilişki bulunamadı[224, 225]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ÇYBÜ'de yatan hastalarda D vitamini eksik olan olgularda daha fazla vazopressör ihtiyacı olduğu görüldü[186]. Bizim çalışmamızda vazopressör ihtiyacı ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. D vitaminin hipotansiyon, kardiyak yetmezlik gibi durumlara etkisi incelenirken, eksik olan olgulara tedavi verdikten sonra, 25(OH)D düzeyleri belli günlerde kontrol edilerek vazopressör ihtiyacının yeniden değerlendirilmesi daha uygun olabilir.

Mekanik ventilatör ihtiyacı olup olmaması ve mekanik ventilatörde kalma süresi olgular arasında değerlendirildi. Literatürde yapılan çalışmalarda olguların mekanik ventilasyon ihtiyacı ve/veya mekanik ventilasyonda kalma süresi ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı[185, 186, 207, 224, 225]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde D vitamini düzeyi ile mekanik ventilatör ihtiyacı ve/veya mekanik ventilatörde kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Rey ve ark. çalışmalarında D vitamini eksik olan grupta ortalama ÇYBÜ'de yatış süresini 3,0 gün; yetersiz ve/veya yeterli olan grupta 4,5 gün olarak bulmuşlardır[185]. Yapılan başka bir çalışmada ise D vitamini eksik olan grupta 6,0 gün, yetersiz ve/veya yeterli olan grupta ise 3,0 gün ortalama yatış süresi bulunmuştur[225]. Her iki çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında da benzer şekilde D vitamini eksikliğinin yoğun bakımda kalış sürelerine etki etmediği görüldü[24, 186, 207, 216, 224]. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde D vitamini düzeyi ile yatış süresi arasında anlamlı ilişki yoktu. Kritik hasta olgularda yatış süresini belirleyen birçok faktör vardır, kronik hastalığı olan olguların yatış süresi bizim çalışmamızda daha uzun saptandı, bununla beraber eksitus olan olguların da yatış süresi daha uzundu (sırasıyla $p=0,03$ ve $p<0,01$). Sağ kalım sürelerine bakıldığında ise D vitamini düzeyi yeterli seviyede olan olguların sağ kalım sürelerinin diğer olgulara göre daha uzun olduğu görüldü ($p=0,04$). D vitamini eksikliğinin morbidite ve mortalite üzerinde etkileri olduğu öngörülmekle birlikte, kritik hastalığı olan olguların yoğun bakımda yatış sürelerine etki edebilecek bütün risk faktörlerini göz önünde bulundurarak değerlendirmek gerekmektedir.

Kritik hasta olguların çocuk yoğun bakım ünitelerine giriş anından itibaren mevcut klinik ve laboratuvar bulgularına göre öngörülen mortalite indekslerini belirlemek için PRISM III skoru kullanılmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği ile PRISM III skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamazken[24, 165, 185, 186, 207, 225], bazı çalışmalarda ise D vitamini eksikliğinin PRISM III skoru ile ters orantılı olduğunu gösterildi[25, 184]. Çalışmamızda PRISM III skoru D vitamini eksikliği olan olgularda genel olarak daha yüksek saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$). PRISM III skoru çok sayıda parametre ile değerlendirilip, mortaliteyi öngörme konusunda objektif bilgi verdiğinden, D vitamini eksik olan olguların D vitamini yeterli olan olgulara göre mortalite açısından daha riskli olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın asıl amacı D vitamininin mortalite ile ilişkisi olup olmadığını göstermekti. Literatüre bakıldığında Ponnarmeni ve ark.[24], Dayal ve ark.[224], Prasad ve ark.[25], Rippel ve ark.[216], Sankar ve ark.[23] çalışmalarında D vitamini eksikliğinin mortalite üzerine etkisini bulamadılar. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da D vitamini düzeyinin mortalite ile ilişkisi bulunamadı[186, 207]. McNally ve ark. 2017 yılında yaptıkları sistematik bir meta-analizde 17 çalışma değerlendirilmiş, vitamin D eksikliğinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir[226]. Yetişkin olgular üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında Melamed ve ark.[18], Dobnig ve ark.[20] düşük D vitamini düzeylerinin mortaliteyi artırdığını gösterdiler. Çalışmamızda eksitus olan olguların D vitamini ortalaması 20,3±13,1 ng/ml iken, taburcu olan olguların ise 23,5±13,9 ng/ml ile daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık yoktu ($p=0,12$).

Çalışmamız sınırlı tarafları olgularımızın D vitamini düzeylerine sadece geliş anında bakmamız ve olgulara yalnızca tek doz tedavi uygulamış olmamızdır. D vitamini eksik olan olgulara tedavi verilirken tek doz veya 90 günlük tedavi şeklinde verilmesi, tedavi sonrası yanıtları ve tedavinin mortaliteye etkileri değerlendirilemedi. Munns ve ark.'nın 2016 yılında yayınladıkları *"Nutrisyonel Riketsin Önlenmesi ve Yönetimi Üzerine Konsensüs Önerileri"* çalışmasında yayınlanan D vitamini tedavisi önerileri Tablo 8'de beliritilmiştir[92]. Yoğun bakımda yatan hastalar için belirli bir tedavi şeması olmadığından bu çalışmaya göre tedavi şeklinin düzenlenmesi ve tedaviye yanıtları farklı bir çalışmada değerlendirilebilir.

PRISM skorlama sistemi mortaliteyi öngörme açısından bize fikir veren çocuk yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan oldukça faydalı bir skorlama sistemidir. PRISM skorlarının ve sağ kalım sürelerinin D vitamini düzeylerinden etkilendiği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu da bize yoğun bakım ihtiyacı olan olguları mortalite açısından değerlendirirken D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olduğunu, tetkik edilirken D vitamini düzeylerini de kontrol edilip gerekirse tedavi verilmesi gerektiğini göstermiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan olguların yaşları 1 ile 203 ay değişmekteydi; olguların yaş ortalaması 53,8±60,4 ay idi. Çalışmaya alınan olguların %44,5'i kız %55,5'i erkekti.

2. Olguların ortanca yaşları 22 ay, ortanca vücut ağırlıkları 11 kg, ortanca boyları 82,5 cm, ortanca vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 15,2 kg/m² idi.
3. En sık 2 yatış nedeni %33 ile nörolojik hastalıklar ve %20,5 ile solunum sistemi hastalıkları idi.

4. Olgular içinde en çok saptanan kronik hastalık ise %12,5 ile serebral palsi idi.

5. Takip edilen olguların %46'sında mekanik ventilatör ihtiyacı gelişti; %26,5'inde vazopressör ihtiyacı oldu.

6. Tüm olguların PRISM III skoru ortanca değeri 5 idi. En yüksek PRISM III skoru 59 puan ile bir onkolojik olguda idi.

7. Kronik hastalığı olanlar genelde kış veya sonbahar aylarında başvururken, akut hastalık ile yatırılan olgular genelde yaz veya ilkbahar aylarında başvurdu. Kronik hastalığı olan olguların yatış süresi (13,1±20,0 gün) kronik hastalığı olmayanlara (10,3±31,8 gün) göre daha uzundu.

8. Kronik hastalığı olan olguların çoğu nörolojik hastalıklar nedeniyle, kronik hastalığı olmayan olguların çoğu ise travma ve/veya intoksikasyonlar nedeniyle takip edilen olgulardı.

9. Kronik hastalık olup olmaması mortaliteyi etkilemedi.

10. Yatış sebeplerine bakıldığında endokrin ve metabolizma hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları ve intoksikasyonlar nedeniyle başvuran olguların tamamı taburcu olurken, hematolojik, onkolojik ve nefrolojik hastalıklar nedeniyle başvuran olguların yaklaşık yarısı mortal seyretmişti.

11. Çalışmaya dahil edilen 200 olgunun ortalama D vitamini düzeyi 22,8±13,8 ng/ml idi.

12. Olgularımızın %23,5'inin D vitamini düzeyi 12 ng/ml'nin altındaydı. %52'sinin ise D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin üzerindeydi.
13. Tüm olguların yaş ortalaması 53,8±60,4 ay iken D vitamini eksikliği olan olguların yaş ortalaması 82,0±69,8 aydı. D vitamini yetersizliği olan olguların 73,5±62,7 ay, D vitamini yeterli olan olguların ise yaş ortalaması 31,9±44,9 aydı. Yaş küçüldükçe D vitamini düzeyi artmaktaydı.
14. Bir yaş altı bebeklerde D vitamini eksikliği ve/veya yetersizliği %26,9 oranında görülürken, 1 yaş üzerinde bu oran %58,6'ya kadar yükselmekteydi.
15. Olgularımızın %25,5'inde D vitamini kullanmaktaydı ve bu olguların tamamında D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin üzerindeydi.
16. D vitamini düzeyleri düştükçe olguların serum kalsiyum düzeyleri düşmekte ve parathormon düzeyleri yükselmekteydi.
17. Olgularımızın D vitamini düzeyleri ile yatırıldıkları mevsim arasında bir ilişki yoktu.
18. Nefrolojik, hematolojik, onkolojik hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları ile endokrin ve metabolizma hastalıklarının dahil edildiği grupta D vitamini düzeyi diğer olgulara göre daha düşüktü. Bu grupta en düşük D vitamini düzeyi nefrolojik, onkolojik ve hematolojik hastalıklardaydı.
19. Kronik hastalık eşlik edip etmemesi D vitamini düzeyini etkilemedi.
20. D vitamini eksikliği ve/veya yetersizliğinin vazopressör ajan gereksinimi, mekanik ventilatör gereksinimi, mekanik ventilatör süresi, toplam yatış süresi ile ilişkisi saptanmadı.
21. D vitamini yaş ve PTH ile negatif yönde, Ca ile pozitif yönde korele idi. Bununla birlikte D vitamini ile PRISM III skoru arasında da negatif yönde bir korelasyon vardı.
22. D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında olanların PRISM III skoru ortalaması yeterli olanlara göre daha yüksekti.
23. D vitamininin yeterli olması sağ kalım süresini olumlu yönde etkilemekteydi.
24. D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında olanların mortalite oranı %26 iken, 20 ng/ml'nin üzerinde olanlarda %16,3, tüm olguların genel mortalite oranı %21 idi. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.
25. Bizim çalışmamız ve literatürde yer alan benzer çalışmalar göstermiştir ki D vitamini eksikliğinin mortalite ve morbidite üzerine etkileri olabileceği öngörülebilir ancak istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar çalışmaların tamamında aynı şekilde

bulunamamıştır. Bununla beraber D vitamini tedavisinin kritik hastalarda en uygun tedavi şekline ve uygun tedavi verildikten sonra mortalite ve morbidite üzerine etkisine dair yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1 Özkan B, Döneray H. vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Cocuk Sag Hast Derg* 2011;54:99-119.

2 DeLuca HF. Chapter One-Vitamin D: Historical Overview. *Vitam Horm* 2016;100:1-20.

3 Ozcelik CD, Kocer H, Kasım I *et al.* D Vitamini. *Turk Med J* 2010:61-67.

4 Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Turk J Osteoporos* 2014;20:71-74.

5 Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Med J Bakirkoy* 2008;4:1-7.

6 Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-2072.

7 Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-630.

8 Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS *et al.* Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Cocuk Sag Hast Derg* 2003;46:224-241.

9 Klein GL, Simmons DJ. Nutritional rickets: thoughts about pathogenesis. *Ann Med* 1993;25:379-384.

10 Kıdır M. D vitamininin immün sistem, deri ve kanser ile ilişkisi. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2013;20:158-161.

11 Kıdır V. D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri. *J Clin Exp Invest* 2013;4:398-404.

12 Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A *et al.* Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.

13 Feldman D, Krishnan AV, Swami S *et al.* The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14:342-357.

14 Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N *et al.* Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis A population-based case-control study. *Neurology* 2017;88:44-51.

15 Ishikawa LLW, Colavite PM, de Campos Fraga-Silva TF *et al.* Vitamin D deficiency and rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:373-388.

16 Narula N, Cooray M, Anglin R *et al.* Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study. *Dig Dis Sci* 2017;62:448-455.

17 Schmitt E, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F *et al.* Association between vitamin D deficiency and the risk factors for metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2017;100:185-186.

18 Melamed ML, Michos ED, Post W *et al.* 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-1637.

19 Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM *et al.* Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:713-720.

20 Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H *et al.* Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-1349.

21 Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL *et al.* Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg* 2012;204:37-43.

22 Hebbar KB, Wittkamp M, Alvarez JA *et al.* Vitamin D deficiency in pediatric critical illness. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1:170-175.

23 Sankar J, Lotha W, Ismail J *et al.* Vitamin D deficiency and length of pediatric intensive care unit stay: a prospective observational study. *Ann Intensive Care* 2016;6:3-12.

24 Ponnarmeni S, Kumar Angurana S, Singhi S *et al.* Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatr Int Child Health* 2016;36:15-21.

25 Prasad S, Raj D, Warsi S *et al.* Vitamin D deficiency and critical illness. *Indian J Pediatr* 2015;82:991-995.

26 Çimen MBY, Çimen ÖB. Obezite ve D vitamini. *Mersin Univ Sag Bil Derg* 2016;9:102-112.

27 Hatun Ş. D Vitamini Eksikliği ve Önlenmesi: Türkiye Deneyimi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:4-8.

28 Ozkan B, Doneray H, Karacan M *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* 2009;168:95-100.

29 TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu, Ankara. 2010.

30 Cianferotti L, Marcocci C. Subclinical vitamin D deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:523-537.

31 Büyükkarakaya AM, Erdal YS. Anadolu eski insan topluluklarında rikets. *Cocuk Sagligi Hast Derg* 2008;51:130-139.

32 O'Riordan JL, Bijvoet OL. Rickets before the discovery of vitamin D. *Bonekey reports* 2014;3:1-6.

33 Kalajian T, Aldoukhi A, Veronikis A *et al.* Ultraviolet B Light Emitting Diodes (LEDs) Are More Efficient and Effective in Producing Vitamin D 3 in Human Skin Compared to Natural Sunlight. *Sci Rep* 2017;7:1-8.

34 Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-1086.

35 Arıkoğlu T. Çocukluk çağı astım ataklarının gelişiminde D vitamini düzeyleri ve katelisidinin rolü. Tıpta Uzmanlık Tezi (Danışman: Prof. Dr. Sema Kuyucu), Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.

36 Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:287-301.

37 Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21:319-329.

38 Zwart SR, Mehta SK, Ploutz-Snyder R *et al.* Response to vitamin D supplementation during Antarctic winter is related to BMI, and supplementation can mitigate Epstein-Barr virus reactivation. *J Nutr* 2011;141:692-697.

39 Akpınar P, İçağasıoğlu A. vitamininin yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Turk J Osteoporos* 2012;18:13-18.

40 Labler L. Vitamins, 3. Vitamin D. In: Elvers B (ed.), *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, 185-196.

41 Gombart AF. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol* 2009;4:1151-1165.

42 Greenbaum LA. Ricekts and Hypervitaminosis D. In: Kliegman RMS, Bonita F.; St Geme, Joseph W.; Schor, Nina F. (ed.), *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, 2015, 331-340.

43 Toniato E, Spinas E, Saggini A *et al.* Immunomodulatory effects of vitamin D on skin inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015;29:563-567.

44 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl j Med* 2007;2007:266-281.

45 Aykal G, Cerit N, Tekeli SÖ *et al.* Ameliyathane personelinde D Vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansı. *Tr Klin Biokim Derg* 2016;14:18-25.

46 Göker F. Çocuk polikliniğimize müracaat eden 3-36 ay çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı ve bulguların yorumu. Tıpta Uzmanlık Tezi (Danışman: Uz. Dr. Zafer Çukurova), Aile Hekimliği, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, 2006.

47 Hung M-W, Lin Y-H, Chang H-C *et al.* Spectral analysis of natural solar ultraviolet B to promote synthesis of vitamin D. *Opt Rev* 2016;23:792-797.

48 O'Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ *et al.* Seasonal changes in vitamin D-Effective UVB availability in europe and associations with population serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients* 2016;8:533-548.

49 Farrar MD, Mughal MZ, Adams JE *et al.* Sun Exposure Behavior, Seasonal Vitamin D Deficiency, and Relationship to Bone Health in Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3105-3113.

50 Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D make the world go 'round'? *Breastfeed Med* 2008;3:239-250.

51 Özkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-143.

52 Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:7-14.

53 Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M *et al.* Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1α, 25 (OH) 2 vitamin D 3: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:543-559.

54 Yavuz D, Mete T, Yavuz R *et al.* D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nütrisyonel D Vitamini Kullanımı. *Ankara Med J* 2014;14:162-171.

55 Pusceddu I, Farrell C-JL, Di Pierro AM *et al.* The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1661-1678.

56 Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-5391.

57 Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:383-388.

58 Ersoy M. Graves hastalığı aktivasyonuyla gelen hastalarda 25 (OH) D düzeyleri ve inflamatuar belirteçler. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aysen AKALIN), İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2016.

59 Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78.

60 Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307.

61 Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Turk J Osteoporos* 2011;6:23-31.

62 Wacker M, Holick MF. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-148.

63 Holick MF. Ultraviolet B Radiation: The Vitamin D Connection. In: *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment*: Springer, 2017, 137-154.

64 Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91:115-124.

65 Tellioğlu A, Başaran S. Güncel bilgiler ışığında Vitamin D. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013;22:259-271.

66 Kemper B, Habener JF, Potts JT *et al.* Proparathyroid hormone: identification of a biosynthetic precursor to parathyroid hormone. *Proc Natl Sci* 1972;69:643-647.

67 Townsend R, Elliott-Sale KJ, Pinto AJ *et al.* Parathyroid Hormone Secretion Is Controlled by Both Ionized Calcium and Phosphate During Exercise and Recovery in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3231-3239.

68 Doyle DA. Hypoparathyroidism. In: Kliegman RMS, Bonita F.; St Geme, Joseph W.; Schor, Nina F. (ed.), *Nelson Textbook of Pediatrics*. Pheladelphia, 2015, 2690-2693.

69 Doyle DA. Hormones and Peptides of Calcium Homeostasis and Bone Metabolism. In: Kliegman RMS, Bonita F.; St Geme, Joseph W.; Schor, Nina F. (ed.), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2015, 2688-2689.

70 Esen E, Lee S-Y, Wice BM *et al.* PTH-IGF signaling promotes bone formation through glycolysis: Pth promotes bone Anabolism by Stimulating Aerobic Glycolysis via IGF Signaling. *J Bone Miner Res* 2015;30:1959-1968.

71 Kitay AM, Geibel JP. Stomach and Bone. *Adv Exp Med Biol* 2017;1033:97-131.

72 Muller B, Becker K, Kranzlin M *et al.* Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur J Clin Invest* 2000;30:823-831.

73 Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1α-hydroxylase gene. *J Biol Chem* 2009;284:11059-11069.

74 Felner EIP, John S. Hormones of the Hypothalamus and Pituitary. In: Kliegman RMS, Bonita F.; St Geme, Joseph W.; Schor, Nina F. (ed.), *Nelson Textbook of Pediatrics*. Pheladelphia, 2015, 2635-2637.

75 Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res* 2017;33:35-42.

76 Robson H, Siebler T, Shalet SM *et al.* Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatr Res* 2002;52:137-147.

77 Savanelli MC, Scarano E, Muscogiuri G *et al.* Cardiovascular risk in adult hypopituitaric patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? *Endocrine* 2016;52:111-119.

78 Eskildsen P, Lund B, Sørensen O *et al.* Acromegaly and vitamin D metabolism: effect of bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:484-486.

79 Brown D, Spanos E, MacIntyre I. Role of pituitary hormones in regulating renal vitamin D metabolism in man. *Br Med J* 1980;280:277-278.

80 Ajmal A, Haghshenas A, Attarian S *et al.* The effect of somatostatin analogs on vitamin D and calcium concentrations in patients with acromegaly. *Pituitary* 2014;17:366-373.

81 Halupczok-Żyła J, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Patients with active acromegaly are at high risk of 25 (OH) D deficiency. *Front Endocrinol* 2015;6:89-96.

82 Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M *et al.* Increased Prevalence of Radiological Spinal Deformities in Active Acromegaly: A Cross- Sectional Study in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 2005;20:1837-1844.

83 Rakıcıoğlu N. Kalsiyum, D Vitamini ve Osteoporoz; Yayın No: 728. *Sağlık Bakanlığı, Ankara* 2008.

84 Custer J RR. *Harriet Lane Handbook2010.*

85 Bouillon R, Suda T. Vitamin D: calcium and bone homeostasis during evolution. *Bonekey Rep* 2014;3:1-10.

86 Stanley LF. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In: Kliegman RMS, Bonita F.; St Geme, Joseph W.; Schor, Nina F. (ed.), *Nelson Text Book Of Pediatrrics.* 20 th Edition. Philadelphia: Elsevier, 2015.

87 Ix JH, Anderson CA, Smits G *et al.* Effect of dietary phosphate intake on the circadian rhythm of serum phosphate concentrations in chronic kidney disease: a crossover study. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1392-1397.

88 Halloran BP, Spencer EM. Dietary phosphorus and 1, 25-dihydroxyvitamin D metabolism: influence of insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1988;123:1225-1229.

89 Johri N, Jacquillet G, Unwin R. Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney. *Biometals* 2010;23:783-792.

90 Bozbey I, Yalçın AP. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Stronsiyum Ranelat. *Turk J Rheumatol* 2009;24:149-155.

91 Özgen M, Armağan O. Gebeliğin Tetiklediği Osteomalazi: Olgu Sunumu. *Turk J Osteoporos* 17:93-95.

92 Munns CF, Shaw N, Kiely M *et al.* Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr* 2016;85:83-106.

93 Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL *et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press, 2011.

94 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930.

95 Misra M, Pacaud D, Petryk A *et al.* Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.

96 Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.

97 Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010;47:181-195.

98 Calder AD. Radiology of osteogenesis imperfecta, rickets and other bony fragility states. In: J. A, N.J. S (eds.), *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*. Basel: Karger Publishers, 2015, 56-71.

99 Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* 2000;21:296-302.

100 Odabaşı DO, Sayek DF. Riketsin Klinik Bulguları. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi Özel Sayı* 2002;11:415-421.

101 Organization WH. Redesigning child care: survival, growth and development. *World Health Report* 2005:304-306.

102 Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K *et al.* WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005;365:1147-1152.

103 Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL *et al.* Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-58.

104 Della Giustina A, Landi M, Bellini F *et al.* Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. *World Allergy Organ J* 2014;7:27-33.

105 Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124:1404-1410.

106 Turkeli A, Ayaz O, Uncu A *et al.* Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:26-36.

107 Aggarwal A, Perry G, Kansal V *et al.* Vitamin D Supplementation Reduces Th17 Cells In The Lung and Spleen Of CRA-Sensitized and Challenged Mice. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:136.

108 Chen S, Sims GP, Chen XX *et al.* Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-1647.

109 Verway M, Bouttier M, Wang T-T *et al.* Vitamin D induces interleukin-1β expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection. *Plos Pathog* 2013;9:e1003407.

110 Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol* 2005;233:115-124.

111 Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15:2579-2585.

112 Zhu Y, Qin Z, Gao J *et al.* Vitamin D therapy in experimental allergic encephalomyelitis could be limited by opposing effects of sphingosine 1-phosphate and gelsolin dysregulation. *Mol Neurobiol* 2014;50:733-743.

113 Türken M, Yılmaz S, Çolpan L *et al.* The effect of vitamin D deficiency on serum sIL-2R, IL-6 and TNF-alpha levels in adults with Type 1 diabetes. *Dicle Med J* 2015;42.

114 Ness RA, Miller DD, Wei L. The role of vitamin D in cancer prevention. *Chin J Nat Med* 2015;13:481-497.

115 Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941;1:191-195.

116 McCullough ML, Weinstein SJ, Freedman DM *et al.* Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010;172:21-35.

117 Gallicchio L, Helzlsouer KJ, Chow W-H *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D and the risk of rarer cancers: design and methods of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010;172:10-20.

118 McCullough ML, Weinstein SJ, Freedman DM *et al.* Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010;172:21-35.

119 Ma Y, Zhang P, Wang F *et al.* Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782.

120 Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1581-1591.

121 Gandini S, Boniol M, Haukka J *et al.* Meta- analysis of observational studies of serum 25- hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011;128:1414-1424.

122 Trump DL, Deeb K, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer J* 2010;16:1-9.

123 Woloszynska-Read A, Johnson CS, Trump DL. Vitamin D and cancer: clinical aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:605-615.

124 Green JJ, Robinson DA, Wilson G *et al.* Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:350-359.

125 Weber KT, Simpson RU, Carbone LD. Vitamin D and calcium dyshomoeostasis-associated heart failure. *Heart* 2008;94:540-541.

126 Brown J, Nunez S, Russell M *et al.* Hypocalcemic rickets and dilated cardiomyopathy: case reports and review of literature. *Pediatr Cardiol* 2009;30:818-823.

127 Olgun H, Ceviz N, Ozkan B. A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Turk J Pediatr* 2003;45:152-154.

128 Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C *et al.* Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney Int Suppl* 2011;1:111-115.

129 Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD *et al.* The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-492.

130 Smogorzewski M, Perna AF, Borum PR *et al.* Fatty acid oxidation in the myocardium: effects of parathyroid hormone and CRF. *Kidney Int* 1988;34:797-803.

131 Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-478.

132 Cipriani C, Pepe J, Piemonte S *et al.* Vitamin d and its relationship with obesity and muscle. *Int J Endocrinol* 2014;2014:1-12.

133 Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC *et al.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity–. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-693.

134 Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984;115:191-197.

135 Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A *et al.* Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-1257.

136 Palomer X, González- Clemente J, Blanco- Vaca F *et al.* Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185-197.

137 Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-572.

138 Asher MI, Montefort S, Björkstén B *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-743.

139 Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME *et al.* Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-771.

140 Hollams EM, Teo SM, Kusel M *et al.* Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:472-481. e9.

141 Gale CR, Robinson SM, Harvey NC *et al.* Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68-77.

142 Hyppönen E, Sovio U, Wjst M *et al.* Vitamin D supplementation in infancy and the risk of allergies in adulthood–a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci* 2004;1037:84-95.

143 Persson LJP, Aanerud M, Hiemstra PS *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *Plos One* 2012;7:1-8.

144 Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH *et al.* High-dose vitamin D 3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:242-250.

145 Herr C, Greulich T, Koczulla RA *et al.* The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res* 2011;12:31-40.

146 Han JE, Alvarez JA, Jones JL *et al.* Impact of high-dose vitamin D 3 on plasma free 25-hydroxyvitamin D concentrations and antimicrobial peptides in critically ill mechanically ventilated adults. *Nutrition* 2017;38:102-108.

147 Yim S, Dhawan P, Ragunath C *et al.* Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D 3. *J Cyst Fibros* 2007;6:403-410.

148 Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2013;34:47-64.

149 Balabanova S, Richter H-P, Antoniadis G *et al.* 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984;62:1086-1090.

150 Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood- brain barrier. *J Neurochem* 1985;44:1138-1141.

151 Eyles DW, Smith S, Kinobe R *et al.* Distribution of the vitamin D receptor and 1α-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.

152 Lv Z, Tang B, Sun Q *et al.* Association study between vitamin d receptor gene polymorphisms and patients with Parkinson disease in Chinese Han population. *IInt J Neurosci* 2012;123:60-64.

153 DeLuca G, Kimball S, Kolasinski J *et al.* the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39:458-484.

154 Taniura H, Ito M, Sanada N *et al.* Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res* 2006;83:1179-1189.

155 Gumireddy K, Ikegaki N, Phillips PC *et al.* Effect of 20-epi-1α, 25-dihydroxyvitamin D 3 on the proliferation of human neuroblastoma: role of cell cycle regulators and the Myc–Id2 pathway. *Biochem Pharmacol* 2003;65:1943-1955.

156 Sanchez B, Relova JL, Gallego R *et al.* 1, 25- Dihydroxyvitamin D3 administration to 6- hydroxydopamine- lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res* 2009;87:723-732.

157 Ibi M, Sawada H, Nakanishi M *et al.* Protective effects of 1α, 25-(OH) 2 D 3 against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001;40:761-771.

158 Wang T, Bengtsson G, Kärnefelt I *et al.* Provitamins and vitamins D 2 and D 3 in Cladina spp. over a latitudinal gradient: possible correlation with UV levels. *J Photochem Photobiol B* 2001;62:118-122.

159 Evatt ML, DeLong MR, Khazai N *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348-1352.

160 McGrath JJ, Burne TH, Féron F *et al.* Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull* 2010;36:1073-1078.

161 Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease—a hypothesis. *Mov Disord* 2007;22:461-468.

162 Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM *et al.* Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:1032-1040.

163 Karam C, Barrett MJ, Imperato T *et al.* Vitamin D deficiency and its supplementation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci* 2013;20:1550-1553.

164 Köroğlu T, Karaböcüoğlu M, Çıtak A *et al.* Türkiye'de Çocuk Yoğun Bakım Hizmetleri, Mevcut Durum ve Öneriler 2006; Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği; İstanbul.

165 Hebbar KB, Wittkamp M, Alvarez JA *et al.* Vitamin D deficiency in pediatric critical illness. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1:170-175.

166 Zivin JR, Gooley T, Zager RA *et al.* Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2001;37:689-698.

167 Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39-48.

168 Dowell SF, Whitney CG, Wright C *et al.* Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2003;9:573-579.

169 Jensen ES, Lundbye-Christensen S, Pedersen L *et al.* Seasonal variation in meningococcal disease in Denmark: relation to age and meningococcal phenotype. *Scand J Infect Dis* 2003;35:226-229.

170 Vlaminckx B, Van Pelt W, Schouls L *et al.* Long- term surveillance of invasive group A streptococcal disease in The Netherlands, 1994–2003. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:226-231.

171 Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P *et al.* Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4623-4632.

172 Kirkemo A, Burt M, Brennan M. Serum vitamin level maintenance in cancer patients on total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1003-1009.

173 McNally JD, Amrein K. Vitamin D deficiency in pediatric critical care. *J Pediatr Intensive Care* 2016;5:142-153.

174 Pollack MM. Severity-of-Illness Scoring Systems. In: Nichols D (ed.), *Textbook of Pediatric Intensive Care (4th ed)*. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 427-457.

175 Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-1116.

176 Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996;24:743-752.

177 Bhadoria P, Bhagwat AG. Severity scoring systems in paediatric intensive care units. *Indian J Anaesth* 2008;52:663-675.

178 Ponsonby A-L, McMichael A, Van Der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181:71-78.

179 Parekh D, Patel JM, Scott A *et al.* Vitamin D Deficiency in Human and Murine Sepsis. *Crit Care Med* 2017;45:282-289.

180 Trongtrakul K, Feemuchang C. Prevalence and association of vitamin D deficiency and mortality in patients with severe sepsis. *Int J Gen Med* 2017;10:415-421.

181 Tolppanen A-M, Fraser A, Fraser WD *et al.* Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D3 and D2 concentrations and vitamin D deficiency in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1202-1210.

182 Nierman DM, Mechanick JI. Bone hyperresorption is prevalent in chronically critically III patients. *Chest* 1998;114:1122-1128.

183 McNally J, Leis K, Matheson LA *et al.* Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:981-988.

184 Madden K, Feldman HA, Smith EM *et al.* Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics* 2012;130:421-428.

185 Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J *et al.* Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:135-142.

186 Çiğdem H. Kritik Hasta Çocuklarda D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı ve Prognozla Ilişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nazik YENER), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ondokuz Mayıs Üniversitesi 2016.

187 Açık S. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların D Vitamini Düzeyi. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cengiz YAKINCI), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İnönü Üniveristesi, 2017.

188 Pearce S, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *Br Med J* 2010;340:142-147.

189 Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H *et al.* The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use–. *Am J Clin Nutr* 2011;94:128-135.

190 Hanley DA, Cranney A, Jones G *et al.* Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *Can Med Assoc J* 2010;182:610-618.

191 Looker AC, Johnson CL, Lacher DA *et al.* Vitamin D status: United states, 2001–2006. *NCHS Data Brief* 2011;59:1-8.

192 Marwaha RK, Tandon N, Reddy DRH *et al.* Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India–. *Am J Clin Nutr* 2005;82:477-482.

193 Prentice A, Schoenmakers I, Jones KS *et al.* Vitamin D deficiency and its health consequences in Africa. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2009;7:94-106.

194 van der Mei IA, Ponsonby A-L, Engelsen O *et al.* The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ Health Perspect* 2007;115:1132-1139.

195 Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L *et al.* The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:1653-1659.

196 Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984;28:181-185.

197 Fuleihan GE-H. Vitamin D deficiency in the Middle East and its health consequences. In: *Vitamin D*: Springer, 2010, 469-494.

198 Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F *et al.* Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005;135:218-222.

199 Olmez D, Bober E, Buyukgebiz A *et al.* The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatrica* 2006;95:1266-1269.

200 Konak M. Adolesan Dönemi Çocuklarda D Vitamini Yetersizliği ve Etkileyen Faktörler. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Handan ALP), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Atatürk Üniversitesi, 2009.

201 Andıran N, Çelik N, Akça H *et al.* Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:25-29.

202 Özkan B, Büyükavci M, Aksoy H *et al.* Incidence of rickets among 0-to 3-year-old children in Erzurum. *Cocuk Sag Hast Derg* 1999;42:389-396.

203 Yeşilçıbık RS. Term Bebeklerde Serum D Vitamini Bağlayıcı Globulin Düzeyinin Anne ve Bebek D Vitamini Düzeyleri İle İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan DÖNERAY), Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016.

204 Akkar MK. Anne, Kord Kanı ve 6. Ay Bebeklerde D Vitamini Düzeyi. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Handan ALP), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014.

205 Güllük İ. 2-12 Yaş Arası Sağlıklı Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri Ve Etkileyen Faktörler. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Handan ALP), Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi 2017.

206 Ozkan B, Doneray H, Karacan M *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* 2009;168:95-100.

207 Güneş N. Yoğun Bakım Hastalarında D Vitamini Düzeyi Takibi. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet AYDIN), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul Üniversitesi, 2014.

208 Hatun S, Bereket A, Özkan B *et al.* Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. *Arch Dis Child* 2007;92:373-374.

209 Küçükali GK, Kurnaz E, Erdeve ŞS *et al.* Ülkemizde D Vitamini Profilaksisine Rağmen Devam Eden Bir Problem: Nutrisyonel Rikets. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2016;11:98-102.

210 Mutlu GY, Kusdal Y, Ozsu E *et al.* Prevention of Vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;2011:1-4.

211 Öğüş E, Sürer H, Kılınç A *et al.* D Vitamini düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal* 2014;15:1-5.

212 McNally JD, Menon K, Chakraborty P *et al.* The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 2012;130:429-436.

213 González EA, Sachdeva A, Oliver DA *et al.* Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004;24:503-510.

214 Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:2624-2628.

215 Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL *et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511.

216 Rippel C, South M, Butt WW *et al.* Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med* 2012;38:2055-2062.

217 Yamada K, Mizusawa M, Harima A *et al.* Induction of remission of relapsed acute myeloid leukemia after unrelated donor cord blood transplantation by concomitant low- dose cytarabine and calcitriol in adults. *Eur J Haematol* 2006;77:345-348.

218 Alon DB, Chaimovitz C, Dvilansky A *et al.* Novel role of 1, 25 (OH) 2D3 in induction of erythroid progenitor cell proliferation. *Exp Hematol* 2002;30:403-409.

219 Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1alpha-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D (3). In: *Seminars in dialysis*, *2007*. 316-324.

220 Levin A, Bakris G, Molitch M *et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-38.

221 González EA, Sachdeva A, Oliver DA *et al.* Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004;24:503-510.

222 Ayulo Jr M, Ch K, Ch A *et al.* 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.

223 Uçan B, Delibaşı T. Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalık. *Abant Med J* 4:428-435.

224 Dayal D, Kumar S, Sachdeva N *et al.* Fall in vitamin D levels during hospitalization in children. *Int J Paediatr* 2014;2014:1-6.

225 Korwutthikulrangsri M, Mahachoklertwattana P, Lertbunrian R *et al.* Vitamin D deficiency and adrenal function in critically ill children. *J Med Assoc Thai* 2015;98:365-72.

226 McNally JD, Nama N, O'Hearn K *et al.* Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017;21:287-300.