



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**YOĞUN BAKIMA KABULÜNDE VİTAMİN D
EKSİKLİĞİ OLAN KRİTİK HASTALARDA TEK DOZ
VE İDAME KOLEKALSİFEROL TEDAVİSİNİN
ENFEKSİYON VE MORTALİTE İLE İLİŞKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemile BALCI ALTIN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Seval İZDEŞ

ANKARA

2018

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**YOĞUN BAKIMA KABULÜNDE VİTAMİN D
EKSİKLİĞİ OLAN KRİTİK HASTALARDA TEK DOZ
VE İDAME KOLEKALSİFEROL TEDAVİSİNİN
ENFEKSİYON VE MORTALİTE İLE İLİŞKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemile BALCI ALTIN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Seval İZDEŞ

ANKARA
2018

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danıőman hocam sayın Prof. Dr. Seval İZDEŞ'e, ilgisini, önerilerini ve desteğini göstermekten kaçınmayan Anabilim Dalı Baőkanı Sayın Prof. Dr. Abdulkadir BUT'a sonsuz teőekkür ve saygılarımı sunarım.

Anestezi ve Reanimasyon ihtisasım süresince yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan ve destekleriyle bu kliniği benim için sıcak bir yuvaya çeviren Doç. Dr. Mustafa AKSOY, Doç. Dr. Orhan KANBAK, Dr. Tülin GÜMÜŐ, Doç. Dr. Elvin KESİMCİ, Doç. Dr. Ebru SALMAN, Prof. Dr. Eyüp HORASANLI ve son olarak Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK'e çok teőekkür ederim.

İhtisasım süresince her biri birer abla ve ağabey olan őefkati ve desteği ile klinik ve hayata dair çok őey öğrendiğim başta Dr. Meryem DEMİRTOLA ve Dr. Halide CEYHAN olmak üzere tüm uzmanlarıma teőekkür ederim.

Altı yıla yakın süredir birlikte çalıőtığım, bana arkadaőtan çok samimiyet, dostluk ve sevgileriyle birer kardeő olmuş asistan arkadaőlarıma minnetlerimi sunarım.

Bu hastenede bulunduğum tüm süre boyunca yardımlarını güler yüzlerini esirgemeyen her birinin adını yazmaya kalktığımında sayfaların yetmeyeceği ameliyathanede çalışan öncelikle teknisyen arkadaőlar, hemőireler ve personellere çok teőekkür ederim.

Hayatım boyunca bana destek olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi, her zaman yanımda hissettiğim aileme, özellikle anneme, baőımı her çevirdiğimde yanibaőımda görmekten çok büyük mutluluk duyduğum canım eőime çok minnettarım ve çok teőekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Sepsis.....	6
2.1.1. Tanım ve Prevalans	6
2.1.2. Etiyolojive Patofizyoloji.....	7
2.1.3. Tanı, Takip ve Tedavi.....	12
2.2. Vitamin D	15
2.2.1. Vitamin D Tarihçesi	15
2.2.2. Vitamin D Kaynakları	16
2.2.3. Vitamin D Metabolizması	18
2.2.4. Vitamin D'nin İmmün Sistem Dışındaki Etkileri.....	20
2.2.5. Vitamin D'nin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri	24
2.2.6. Vitamin D Eksikliği.....	27
2.2.7. Vitamin D Tedavisi	30
2.2.8. Yoğun Bakım Ünitesi'nde Vitamin D Eksikliği	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ	98
7. KAYNAKLAR	99

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İki grup arasındaki tedavinin 7. güne göre değişimi ve başarı oranları.....	75
Şekil 2. Grup tek doz ve grup idamenin 7. gündeki Parathormon yanıtları.....	76
Şekil 3. Grupların takip sırasındaki sepsis gelişimlerinin şematik gösterimi	81
Şekil 4. Grupların takipte septik şok gelişimin şematik gösterimi	82
Şekil 5. Grupların takipte çoklu organ disfonksiyonu gelişiminin şematik gösterimi	82



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların demografik özellikleri	43
Tablo 1.2. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların klinik özellikleri	44
Tablo 1.3. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların yatış yeri ve yatış nedenleri ve yatışındaki mekanik ventilatör ihtiyaçlarının değerlendirilmesi.....	45
Tablo 1.4. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre klinik takip bulguları	46
Tablo 1.5. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları	47
Tablo 1.6. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların enfeksiyon odaklarına göre dağılımı	48
Tablo 1.7. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların üreyen enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı	48
Tablo 2.1. Vitamin D düzeylerine göre olguların demografik ve klinik özellikleri.....	49
Tablo 2.2. Vitamin D düzeylerine göre olguların klinik özellikleri	50
Tablo 2.3. Vitamin D düzeylerine göre olguların YBÜ yatış yeri ve yatış nedenlerinin dağılımı, mekanik ventilatör durumları ve yatışında sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu tanıları	51
Tablo 2.4. Vitamin D düzeylerine göre olguların takip bulguları	53
Tablo 2.5. Vitamin D düzeylerine göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları	54
Tablo 2.6. Vitamin D düzeylerine göre olguların enfeksiyon odaklarına göre dağılımı	55
Tablo 2.7. Vitamin D düzeylerine göre olguların üreyen enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı.....	56
Tablo 2.8. Vitamin D düzeylerine göre olguların geliş laboratuvar ölçümleri.....	58
Tablo 3.1. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri.....	59

Tablo 3.2. Parathormon düzeyi normal ve Parathormon düzeyi yüksek olan gruplara göre olguların klinik özellikleri	60
Tablo 3.3. Parathormon düzeyi normal ve Parathormon düzeyi yüksek olan gruplara göre olguların klinik takip bulguları	61
Tablo 3.4. Parathormon düzeyi normal ve Parathormon düzeyi yüksek olan gruplara göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları.....	62
Tablo 3.5. Parathormon düzeyi normal ve Parathormon düzeyi yüksek olan gruplara göre olguların hastane klinik sonuçları	62
Tablo 3.6. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların enfeksiyon odaklarına göre dağılımı	63
Tablo 3.7. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların üreyen enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı.....	63
Tablo 3.8. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların bazal laboratuvar ölçümleri	64
Tablo 3.9. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların bazal laboratuvar ölçümleri	65
Tablo 4.1. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri.....	66
Tablo 4.2. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların klinik özellikleri	67
Tablo 4.3. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların takip bulguları	68
Tablo 4.4. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları	69
Tablo 4.5. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların üreyen enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı	69
Tablo 5.1. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların demografik ve klinik özellikleri.....	70
Tablo 5.2. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların baseline klinik özellikleri.....	71
Tablo 5.3. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların takip bulguları	72

Tablo 5.4. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları	73
Tablo 5.5. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların klinik sonuçları.....	73
Tablo 5.6. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan ve takip edilebilen olgular içerisinde tedavi protokollerine ve izlem zamanlarına göre Vitamin D düzeyleri	74
Tablo 5.7. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan ve takip edilebilen olgular içerisinde tedavi protokollerine ve izlem zamanlarına göre Parathormon düzeyleri	76
Tablo 5.8. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokolleri ve izlem zamanlarına göre laboratuvar ölçümleri	78
Tablo 6.1. Vitamin D ve PTH düzeylerine göre takip bulguları yönünden frekans dağılımı.....	83

ÖZET

Enfeksiyon ve sonrasında gelişen sepsis, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan kritik hastalarda mortaliteyi artıran en önemli nedendir. Geniş patofizyolojisi ancak, sınırlı tedavi yöntemleri nedeniyle sepsis, baş edilmesi zor bir hastalıktır. Pek çok işlevinin yanında immünmodülatör etkisi olan Vitamin D'in kritik hastalarda takviyesinin, sepsisi iyileştirici etkisi olduğu henüz hipotez aşamasındadır. Bu çalışmada YBÜ yatışlarında vitamin D eksikliği tespit edilen kritik hastalarda enteral yoldan iki farklı dozda uygulanan kolekalsiferol tedavisinin enfeksiyon etkeni, sepsis ve mortalite ile ilişkisi olup olmadığını saptamayı amaçladık

2016-2017 yıllarında 1 yıl boyunca 3. basamak karma tip 20 yataklı YBÜ'ne kabul edilen, 24 saatten uzun kalacağı düşünülen, dışlanma kriterlerini taşımayan 18 yaş üstü tüm hastalar çalışmaya dâhil edildi. Yatışlarının ilk 24 saatinde bakılan vitamin D düzeylerine göre hastalar; vitamin D düzeyi normal olanlar, vitamin D düzeyi düşük olup tedavi almayanlar, vitamin D düzeyi düşük tek doz 300.000 IU bolus doz enteral kolekalsiferol alanlar, 300.000 IU bolus enteral doz ardından 2000 IU günlük idame kolekalsiferol alanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı. Hastaların yatışında demografik verileri, klinik prognoz belirleyicisi olan Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme II (APACHE II), Ardışık Organ Yetmezlik Değerlendirme (SOFA) skorları, Glasgow Koma Skalası (GKS), yatışı sırasında ve takipleri sırasında sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu (MODS) tanıları, takipleri sırasında günlük hesaplanan SOFA skorlarından en yükseği, ybü ve hastane yatış süreleri ve klinik sonuçları ile enfeksiyon belirteçleri böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Çalışmaya 210 hasta dahil edildi ve 185'inde vitamin D düşüklüğü (% 61.08 hastada ciddi eksiklik, % 24.32 hastada eksiklik, % 14.59 hastada yetersizlik) tespit edildi. Vitamin D eksikliği olan hastalarda sepsis gelişimi istatistiksel olarak anlamlı daha sık bulundu ($p < 0.05$). Vitamin D ciddi eksiklik olan grupta sepsis, septik şok ya da MODS gelişim sıklığı ve mortalite oranı vitamin D düzeyi normal olan gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Parathormon (PTH) seviyeleri yüksek olan hastaların normallere göre yaşlarının, vücut kitle indekslerinin (VKİ), immobilitate ve kapalı giyim tarzı sıklığının istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Ayrıca PTH yüksek hastaların yatış APACHE-II, SOFA düzeyleri, yatışında sepsis, septik şok, MODS görülme sıklığı, takiplerinde sepsis, septik şok, MODS, Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) gelişim sıklığı ve mortalite oranları, PTH düzeyi düşük olan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ancak her iki grubun vitamin D düzeylerinde fark saptanmadı ($p=0.691$). Vitamin D takviyesi almayan grupta yatışında MODS tanısı sıklığı, alan gruba göre daha sık olarak bulundu ($p < 0.05$). Bununla birlikte vitamin D takviyesi almayan grupta sepsis, septik şok, MODS, ABY gelişimi sıklığı ve mortalite oranları vitamin D takviyesi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Sepsis, septik şok ya da MODS gelişme sıklığı ve mortalite oranları tek doz kolekalsiferol tedavisi alan grupta, idame tedavi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 5.3., Tablo 5.5.).

Sonuç olarak Vitamin D ve PTH ile ilgili kritik hastalarda daha kapsamlı yapılacak araştırmalara gereksinim olmasına rağmen bu çalışmada, vitamin D eksikliği ve vitamin D eksikliği olmadan PTH yüksekliği olan kritik hastalarda sepsis, septik şok ve MODS gelişmesine yatkın oldukları belirlendi. PTH yüksekliğinin, kritik hastalık seyrini daha çok etkileyerek mortaliteyi de artırdığı gözlemlendi. Enteral tek doz kolekalsiferol yerine idame olarak tedaviye devam edilen hastalarda, serum vitamin D düzeyleri benzer yükselse de, takiplerinde daha az sepsis, septik şok ve MODS gelişmesi nedeniyle tek doz yerine idame tedavinin daha iyi olduğu kansına varıldı.

Anahtar kelimeler: Enfeksiyon; Sepsis; 25(OH) vitamin D; immünmodülasyon; Tedavi; kolekalsiferol

ABSTRACT

Infection and ensuing sepsis are the most significant factors to increase mortality in critically ill patients in the Intensive Care Unit (ICU). Due to its wide-range pathophysiology and a scarcity in treatment methods, it is a difficult disease to overcome. It is still a hypothesis that supplementing critically ill patients with vitamin D, which has an immunomodulatory effect among many others, will have a recuperatory effect against sepsis. Our purpose in this study was to determine whether enteral cholecalciferol treatment in two different doses is related to the infection factor, sepsis and mortality in critically ill patients with vitamin D deficiency in the ICU.

The study included all patients older than 18 years of age not meeting the exclusion criteria, who were admitted to and expected to stay for more than 24 hours at a medical-surgical mixed type ICU of 20 beds throughout 2016 and 2017. Vitamin D levels of all included patients were measured within 24 hours of admission and patients were classified into four distinct groups; patients with normal vitamin D levels, patients with low vitamin D levels that did not receive treatment, patients with low vitamin D levels that were treated with a single 300.000 IU bolus dose of enteral cholecalciferol, and finally patients with low vitamin D levels that were treated with 300.000 IU bolus dose of enteral cholecalciferol followed by a daily dose of 2000 IU cholecalciferol. Demographic data, clinical prognosis indicators such as Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Glasgow Coma Scale (GCS) scores, sepsis, septic shock and Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) diagnosis were recorded at the time of admittance and during the ICU stay. Also recorded were ICU and hospital stay lengths, clinical outcomes, infection indicators, and renal and liver function test results. These recordings were used for comparison between each group of patients.

210 patients were included in total, 185 of which had low vitamin D levels (61.08% with severe deficiency, 24.32% with deficiency, and 14.59 with insufficiency). When compared to the remaining patients, emergence of sepsis in the patients with low vitamin D levels were significantly more frequent ($p < 0.05$). And frequency of sepsis, septic shock and MODS in patients with severe vitamin D

deficiency were found to be significantly higher than patients with normal vitamin D levels ($p < 0.05$). Patients with higher parathormon (PTH) levels were observed to be older, have higher body mass index (BMI), and a higher frequency of immobility and traditional clothing ($p < 0.05$). Patients with higher PTH also had significantly longer stay, and significantly higher APACHE-II and SOFA scores compared to patients with normal PTH levels. This group also had significantly higher mortality and higher frequency of sepsis, septic shock, MODS, and Acute Renal Failure (ARF) both at admittance and during ICU stay ($p < 0.05$). However, no difference between the vitamin D levels of these two groups were detected ($p < 0.05$). MODS diagnosis frequency at admittance was significantly higher for the group that did not receive vitamin D treatment ($p < 0.05$). In addition to this, mortality and frequency of sepsis, septic shock, MODS, and ARF was higher with the group of patients that did not receive vitamin D treatment ($p < 0.05$). Although statistically not significant, mortality and frequency of sepsis, septic shock and MODS were observed to be higher for the group that received a single dose of cholecalciferol when compared to the group that received additional maintenance treatment (Table 5.3., Table 5.5.).

In conclusion, although some more comprehensive studies need to be done on vitamin D and PTH in critically ill patients, it was determined that patients with vitamin D deficiency or patients with normal vitamin D levels but high PTH levels are more prone to sepsis, septic shock and MODS. It was also observed that high levels of PTH increases mortality by affecting the course of critical illness. Even though patients that received single dose treatment and patients that received additional maintenance treatment demonstrated similar courses of improvement in terms of vitamin D levels, since frequency of sepsis, septic shock and MODS were lower during ICU stay with the group that received follow-up doses, it is concluded that this type of treatment is better compared to a single dose treatment.

Key words: Infection; Sepsis; 25(OH) vitamin D; immunomodulation; Treatment; cholecalciferol

1. GİRİŞ

Antimikrobiyal ilaçların kolay erişilebilir olması ve yaygın kullanılmasına rağmen, sepsis özellikle yoğun bakımda morbidite ve mortalitenin hala en önemli nedenidir [1, 2]. Sepsiste immünsüpresyonunun çok önemli bir rolü olduğuna dair kanıtlar ise giderek artmaktadır. Yoğun bakımdaki hastalarda düşük virulanslı ve fırsatçı nazokomiyal patojenlerden kaynaklı sepsis görülmesi de yine konakçı immünesinin zayıfladığının bir göstergesidir. Sepsiste, inflamasyonu ve patojen tanıma sinyal yolu blokörlerinin kullanılmasının işe yaramadığı gösterilmiştir. Enfeksiyon etkenlerine karşı savaşta kullanılan antibiyotiklere karşı da patojenler giderek direnç kazanmaktadır. Bu nedenle konakçının immünesini, özellikle de doğal immün yanıtını güçlendirici tedavilerin geliştirilmesi için araştırmalar sürmektedir. Konakçının kendi immun sistem yanıtını artırmaya çalışan tedavilerle, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç kazanması sıklığının da azaltılabileceği söylenmektedir [1, 2]. Son zamanlarda, vitamin D'in immunité ile ilgisi olduğunu ve doğal immüneyi artırdığını bildiren pek çok çalışma yapılmıştır. Vitamin D tedavisinin, katelisidin ve β -defensini uyararak, intrasellüler bakteri öldürülmesini artırdığı bildirilmiştir [2, 3]. Birçok gözlemsel çalışmada da, düşük vitamin D seviyesi ile sepsis riski arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmektedir [1, 4].

Vitamin D steroid yapıda bir prohormondur. Bir kısmı diyetle, çoğunluğu da deriden güneş ışınları ile provitamin D şeklinde alınır. Güneş ışınları ile alınan provitamin D, non-enzimatik yollarla ve fotosentezle uzun bir süreçten geçerek vitamin D'ye dönüşür [5]. Kana karışan vitamin D'nin %88'i güçlü bir bağ ile vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanır, % 0.03'ü serbest halde dolaşırken geri kalanı da albümine bağlanır [6]. Kanda serbest halde bulunan vitamin D karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25hidroksivitamin D [25(OH)D]'ye dönüşür. Daha sonra böbrekte 1α hidroksilaz enzimi ile aktif formu olan, 1-25 dihidroksivitamin D[1,25(OH)2D]'e dönüşür. Böbrekteki 1α hidroksilaz enzimi parathormon (PTH) tarafından kontrol edilir [7]. PTH seviyeleri de başlıca kalsiyum ve fosfor ile düzenlenir. Yakın zamanlara kadar vitamin D'nin sadece bağırsak,

böbrek ve kemik dokusunda hormon olarak görev aldığı sanılıyordu. Ancak son zamanlarda, vitamin D reseptörlerinin (VDR) ve 1 α hidroksilaz enziminin vücuttaki birçok doku ve hücrede bulunduğu ve 2000'e yakın gen ekspresyonunda rol aldığı gösterilmiştir [8]. Son çalışmalarda vitamin D'nin; hücrelerin kontrolsüz çoğalmasında, anjiyogenezis ve renin yapımının baskılanmasında, insülin yapımının uyarılmasında rol aldığı belirlenmiştir [9]. İmmün sistemde de pek çok görevde yer alan vitamin D'nin, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı uyarılmasını ve yapımını önlediği; makrofaj aktivasyonu, lökositlerin toplanması, lokal inflamasyon ve doğal bağışıklığın antibakteriyel cevabında rol aldığı; özellikle birçok immün fonksiyonu olan katelisidin ve β -defensin gibi antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunu düzenlediği değişik çalışmalarda gösterilmiştir [9]. Monositler ve makrofajlar lipopolisakkaritlerle veya Mycobacterium tuberculosis karşılaştıklarında, vitamin D reseptör (VDR) geni ve 1 α hidroksilaz geni aktive olur ve artan 1,25(OH)₂D yapımı, katelisidin sentezini stimüle eder. Serum 25(OH)D düzeyleri, 20 ng/mL altına indiğinde monosit ve makrofajlar bu immün yanıtı başlatamazlar [10]

D vitaminin aktif formu 1,25(OH)₂D olmasına rağmen, total vitamin D seviyelerini en iyi 25(OH)D düzeyi gösterir, 2-3 hafta gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır ve 30-75 ng/mL (100 nmol/L ve üzeri) arasında olması normal olarak kabul edilir (27). 25(OH)D seviyelerinin 10ng/mL (15 nmol/L) ve daha düşük olması ciddi eksiklik, 20ng/mL (30nmol/L) altında olması eksiklik, 21-29 ng/mL (30-50 nmol/L arası) arasında olması ise yetersizlik olarak tanımlanmaktadır [9]. Vitamin D eksikliği tüm dünyada yaygın olarak bulunmakta ve giderek de artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından, vitamin D eksikliğinin genel popülasyonda %8, erkeklerde%1-8,kadınlarda ise %1-12 arasında olduğu, vitamin D yetersizliğinin ise genel popülasyonda %24, erkeklerde %9-28, kadınlarda %11-28 olduğu bildirilmektedir [11]. Vitamin D eksikliği coğrafi bölge ve mevsim şartları ülkenin güneş ışınlarına maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur, vitamin D seviyeleri kış mevsiminde düşük seyrederken, yaz mevsiminde yüksek seviyelerdedir [9]. Vitamin D seviyelerindeki bu varyasyonun, solunum sistemi enfeksiyonlarının kış aylarındaki sıklığına ikincil, sepsis ve mortalite artışına benzediği söylenmektedir [12]. Lee P ve ark [13] kritik hastalarda vitamin D eksiklik ve yetersizliğinin immün ve metabolik fonksiyonları bozarak mortaliteyi artırdığını bildirmesinden sonra, yoğun bakım hastalarında vitamin D ile ilgili pekçok çalışma

yapılmış ve genel popülasyona göre vitamin D eksikliğinin daha sık ve geniş bir aralıkta (%26-100) olduğu gösterilmiştir [13]. Ancak kalsiyum ve glukoz metabolizması, endotelyal, mukozal ve immünolojik fonksiyonları olan vitamin D'in her bir fonksiyonu için etkin doku düzeyinin ne olması gerektiği henüz tam olarak bilinmemektedir. Metabolik hızın ve plazma dağılım düzeyinin değiştiği sepsis hastasında klinik sonuçları iyileştirici vitamin D seviyeleri de net değildir [9].

Yoğun bakıma yatıştan hemen önce veya yatış sırasındaki, düşük vitamin D seviyeleri ile yoğun bakım, hastane yatış ve mekanik ventilasyon süreleri ve mortalite artışı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [14]. Yoğun bakımda toplam 236 hasta ile yapılan çalışmada vitamin D eksikliği ile prokalsitonin (PCT) seviyeleri, ventilatörde kalma süresi, hastane kalış süresi ve 28 günlük mortalite arasında bir ilişkili olduğu gösterilmiştir [15]. Quraishi ve ark [16] 100 cerrahi hastada vitamin D eksikliğinin, mortalite için güçlü bir belirteç olduğunu, Moromizato [4] ark da 3386 yoğun bakım hastasını dahil ettikleri çalışmalarında vitamin D eksikliğinin, 30 günlük mortaliteyi artırdığını ve sepsis için güçlü bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte 610 ve 30 sepsis ve septik şoktaki hastalarda yapılan biri gözlemsel bir diğeri randomize kontrollü iki ayrı çalışmada ise, vitamin D eksik olan ve olmayanlar arasında mortalite açısından fark olmadığı bildirilmiştir [17].

Vitamin D eksikliği ile spesifik organ tutulumu ve etken ile arasında bir bağ olduğu düşünülmektedir [1], bronşiektazili 402 hastayla yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği kronik bakteriyel kolonizasyonda artış ile ilişkili bulunmuştur [18]. İn vitro çalışmalarda katelisinin aktif formu olan LL-37'nin çeşitli patojenlere karşıt olarak aktive olduğu gösterilmiştir. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ve vancomycin dirençli *Enterococci*'ye karşı ekspresyonun arttığı söylenmiştir [12]. Türkoğlu M ve ark [19] 201 dahili yoğun bakım hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, 139 hastada vitamin D düzeyinin eksik olduğunu ve vitamin D eksikliğiyle, nazokomiyal enfeksiyon riskinin arttığını özellikle de *acinetobacter baumannii* enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Haliloğlu ve ark. [20] 50 ventilatör ilişkili pnömoni hastası ile yaptıkları 6 aylık gözlemsel çalışmalarında, tüm hastalarda vitamin D seviyelerini eksiklik düzeyinde bulmuş, *Acinetobacter baumannii*'nin neden olduğu ventilatör

ilişkili pnömoni ile vitamin D eksikliği arasında bir ilişki olduğunu da göstermişlerdir. Ancak vitamin D eksikliği ile odak ve etken açısından ilişki kuran bu çalışmalarda [19, 20], kolekalsiferol tedavisi uygulanmamıştır.

Son yıllarda yayınlanan klinik rehberlere göre semptomsuz erişkin hastalarda vitamin D düzeyine bakılması önerilmemektedir [9]. Medikal hastalarda Vitamin D eksikliğini saptamanın ve tedavi etmenin klinik sonuçları iyileştirdiğine dair kanıtlar henüz yetersiz olduğu bildirilmektedir [21]. Parekh ve ark [22] fare modellerinde yaptıkları histopatolojik bir çalışmada, vitamin D eksikliğinin lokal ve sistemik olarak çok yüksek seviyelerde bakteri üremesi, hücresel inflamasyonda artış, apoptotik nötrofil disregülasyonuna neden olduğunu ve hasar sonrası 6 saat içinde kolekalsifeol verilmesinin hasarı tamir ettiğini göstermişlerdir. Yaşlı hastalarda vitamin D eksikliğinde kolekalsiferol tedavisinin, enfeksiyon sıklığı ve etkeni, mekanik ventilasyon, hastane ve yoğun bakımda kalış süresi ve mortaliteye etkileri hakkında bizim bilgimize göre literatürde 5 tane randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bunlardan yalnızca bir tanesi yoğun bakımda, geriye kalan 4'ü ise yaşlı bakımevlerinde yapılmıştır. Yoğun bakımda yapılan Vit D eksikliği olanlara bir kez oral yada nazogastrik (NG) yolla 540 000 IU ardından aylık 90 000 IU 5 ay boyunca kolekalsiferol verilen çalışmada, kolekalsiferol verilen hastalarla placebo karşılaştırılmış ve hastanede kalış süresi veya 6 aylık mortalitenin değişmediği gözlemlenmiştir. Ancak ciddi vitamin D eksikliği olan alt grupta kolekalsiferol tedavisi ile hastane mortalitesinin azaldığı gösterilmiştir [23]. Yoğun bakımda vitamin D eksikliğinin tedavisi ile ilgili kesin bir bilgi henüz yoktur, Serum 25OHD düzeyleri genel olarak vitamin D durumunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Kritik hastalarda hangi doku ve kan düzeyin yeterlilik kabul edileceği hakkında tam bir fikir birliği yoktur. Yapılan çalışmalar sonucu vitamin D eksik hasta grubuna hangi yoldan ve hangi dozdan tedavi uygulanacağına dair kesin bir yargıya varılamamıştır, zira bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı ve az sayıdadır, kolekalsiferol tedavisinin yoğun bakım hastasındaki immunitiyi artırıcı etkilerinin hangi kan ve doku düzeyinde olduğu konusunda da yeterli bilgi yoktur. Ancak vitamin D seviyesi, 150 ng/mL'yi aşınca hiperkalsemi ve hiperkalsüri gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kan düzeyi tedavi verilenlerde takip edilmelidir [24].

Bu çalışmada karma tip yoğun bakım hastalarında vitamin D eksikliğinin sıklığını ve derecesini saptamayı; bu eksiklikle demografik veriler, komorbiditeler, yoğun bakım yatış nedenleri arasında bir ilişki olup olmadığını incelemeyi; vitamin D eksikliği olan hastalara, enteral yoldan iki farklı dozda uygulanan kolekalsiferol tedavisinin, enfeksiyon sıklığına ve üreyen mikroorganizma tipine, mekanik ventilasyonda ve yoğun bakımda kalış süresine, mortaliteye bir etkisinin olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

2.1.1. Tanım ve Prevalans

Sepsis, yaşamı tehdit edecek büyüklükteki konağın enfeksiyona düzensiz yanıtı sonucu organlarda ortaya çıkan işlev bozukluğudur [25]. Septik şok, daha yüksek mortalite riski ile ilişkili dolaşım bozukluğunun ve hücresel düzeyde metabolik yetersizliğin görüldüğü sepsisin bir alt kümesidir [25]. Septik şok klinik olarak sıvı resüsitasyonuna dirençli ve hiperlaktateminin eşlik ettiği arteriyel hipotansiyon şeklinde tanımlanmaktadır [25, 26]. Bu yeni tanımlar, enfeksiyona karşı konağın tepkisinin sepsis ve septik şok oluşumundaki önceliğini, sepsis ve septik şokun ölümcül potansiyellerinin olduğunu bu nedenle acil tanı gerektirdiklerini vurgulamaktadırlar. Eski sepsis tanımında kullanılan SIRS kriterleri, enfeksiyonun ve olumsuz sonuçların görülmediği hastanede yatan her hastada mevcut olabileceği herhangi bir özgüllük belirtmediği için Surviving Sepsis Campaign 2016 (The Third International Concensus Definitions for Sepsis and Septic Shock) klinik reheberinden çıkartılmıştır [27].

Sepsis hastane yatışında sıkça görülmekle birlikte yoğun bakıma kabulün en yaygın nedenidir. 1979-2000 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı yıllık %8.7 oranında artarak 100,000 kişide 82.7'den 240.4'e çıkarken, son yıllarda ise bu sayı 535'e ulaşmıştır. Ancak bu yıllar arasında yapılan çalışmalarda ABD'de ölüm oranlarında %35'den %18.4'e düşüş görülürken, nüfus oranı yüksek olan Çin'de ise ölüm oranları yaklaşık olarak %40 civarlarındadır [26, 28, 29]. Ölüm oranları ülkeden ülkeye değişirken, tüm dünyadaki toplam ölüm oranının sepsis vakalarının en az dörtte biri kadar olduğu düşünülmektedir [28]. Türkiye'de çok merkezli yapılan bir nokta prevalans çalışması sonucunda yoğun bakıma yatan hastaların sepsis, ciddi sepsis, septik şok insidansı sırasıyla; %10.9, %17.3, ve %13.5 iken mortalite oranları sırasıyla; %31.3, %55.7 ve %70.4'tür [28]. Ülkemizde genel populasyon ve hastaneye başvuranlar arasında görülen sepsis sıklığı ile ilgili veriler de yetersizdir.

İleriki yıllarda, toplum nüfusunun giderek yaşlanması, mikrobiyal patojenlerin antibiyotiklere direnç geliştirmesinin artışı ve teknolojiye gelişmeler sonucu sağkalımı artırmak adına, kritik hastalara uygulanan girişimsel işlemler de dahil olmak üzere tüm yöntemlerin sepsis ve/veya septik şok görülme sıklığını artıracığı düşünülmektedir [26]. Sepsis terminolojisinin netlik kazanabilmesi için septik hastaların immün durumlarını değerlendiren, hızlı tanı ve tetkiklerinin kullanılması gereklidir. Bu nedenle sepsis patofizyolojisi ile ilgili genomik ve proteomik araştırmalar yapılması ve sepsis yönetiminde yeni yaklaşımların ortaya çıkarılması planlanmaktadır [29].

2.1.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Sepsise neden olan etkenler virulanslarında ve antimikrobiyal ajanlara olan duyarlılıklarındaki değişiklikler ile değişime uğramaktadır. 1960 ve 1970'lerde sepsisten sorumlu mikrobiyal patojenler enterik gram negatif basiller ve *Pseudomonas aeruginosa* iken, 1980'lerin ortalarından 2010'a kadar, gram pozitif patojenler hızlı antibiyotik rezistans geliştirmesi ve vasküler kateter ilişkili enfeksiyonlarla güçlü ilişkileri nedeniyle baskın olmuşlardır. Günümüzde ise gram negatif bakteriyel patojenler hızla ilerleyen antibiyotik direnci ve bu patojenlere karşı etkili yeni antibiyotiklerin eksikliği nedeniyle tekrar sepsisin en sık sebebi olarak geri dönmüşlerdir. Özellikle son yıllarda fırsatçı fungal enfeksiyonlar da sinsi bir şekilde seyretmekte ve sepsis sebepleri arasında görülme sıklığı artmaktadır. İmmün sistemin görevi mikrobiyal patojenler tarafından oluşturulan biyokimyasal değişiklikleri fark etmek ve bunlara karşı hızlıca yanıt oluşturmaktır. Doğal immün sistem, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve doğal öldürücü [NK] hücreleri içerir. Bu hücreler patojenlere direkt etki eder, sitokin salınımı yapar, kazanılmış bağışıklığın elemanları olan T ve B hücrelerini (hücresel ve humoral yanıt) uyarır. Kazanılmış immün sistem hücrelerinin, hatırlama, spesifik olarak antijenleri fark edebilme ve bunları özgün şekilde sunma yetenekleri gibi birçok neden ile doğal immün sistemden farklıdır. Nötrofil, monosit ve makrofajlar doğal immünitede patojenlerin tanınması, yok edilmesi, kemotaksis, fagositoz ve sitotoksik ürünlerin salınması, sekresyon aktivitesi gibi rollerinin olduğu görülmektedir. Patojenlerin virülans faktörlerini fark edebilen makrofajların yüzey proteini olan birçok yolak belirlenmiştir; toll like reseptörler (TLR)'ler, kompleman komponentleri, mannoz-

bağlayıcı nektin, CD14, G protein kenetli reseptörler, süpürücü reseptörler, peptidoglikan-tanımlayan proteinler (Peptidoglycan recognition proteins, PGRPs) bulunmuştur, farklı PGRP'ler gram pozitif ve gram negatif bakterileri ayırt ederler [6].

Bakteriyal lipopolisakkaritler (LPS), gram negatif bakterilerin dış membranının bileşenidir ve bakterilerin canlılığı için temel oluştururlar. Burada bulunan ve gram negatif bakteriler tarafından salınan endotoksin, konağı alarma geçirir ve kuvvetli bir şekilde tüm sistemi ilgilendiren inflamatuvar bir yanıtı tetikler. Bunun dışında bakteriyel lipoteikoik asit, lipopeptitler ve bakteriyel ve viral DNA sekansları gibi, patojenlerin yaşamını idame ettirebilmek için bulundukları yapılar da konağın immün sistemi tarafından tespit edilir ve doğal immün yanıtı aktif hale getirirler [7]. TLR'ler doğal immün yanıtın en önemli bileşenleri konak savunma mekanizmasını düzenleyen transmembran proteinlerdir. Endotoksin, peptidoglikan, lipopeptidler, bakteriyel flagellin, lipoteikoik asit, mikrobiyal kökenli nükleik asitler, viral ve fungal hücre komponentleri gibi daha birçok diğer mikrobiyal mediyatörler TLR'ler tarafından tespit edilirler [7]. Günümüzde 10 farklı TLR çeşidi bilinmektedir [8]. TLR4, LPS reseptörüdür, TLR2 esas olarak gram-pozitif hücre duvarı yapılarını fark eder, TLR5 ise flajelin reseptördür ve TLR9 bakteri DNA'sının CpG elemanlarını tanıır. TLR4'ün aktive edilmesi için MD-2 olarak tanımlanan başka bir hücre yüzey molekülüne gereksinim vardır. LPS'nin CD14'e bağlanması, CD14'ün LTR4-MD-2 kompleksiyle ilişki kurmasına ve TLR4'ün aktivasyonuna yol açar. LTR4 daha sonra bir takım kinazları aktive edip nükleer faktör (NF-κB) salınımına neden olur. NF-κB, nükleusa girer ve çok çeşitli inflamatuvar ve immün yanıt genlerinin transkripsiyonel aktivasyonunu indükler [7]. Sepsisin karakteristik özelliği olan artmış proinflamatuvar yanıtın, TLR'lerinin artmış ekspresyonuna, NF-κB ve diğer nükleer transkripsiyon faktörlerinin aşırı aktivasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Enfeksiyonun başlangıç aşamasında yer alan doğal immün sistem non-spesifik hızlı yanıtının yanı sıra yüksek uyarılabilirlikle birlikte geniş çapta aktivasyonunun sonucu tıpkı bakteriyel komponentler gibi konakçının dokularına zarar vermekte ve çoklu organ hasarı ile septik şok gelişimine katkıda bulunmaktadır [2, 7]. Bir çalışmada TLR'lerin ekspresyonu veya aktivasyonunu azaltan immünmodülatörlerin sepsis hastalarında ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir [9].

Myeloid hücrelerde eksprese olan tetikleyici reseptörler (Triggering receptor expressed on myeloid cells: TREM-1) ve myeloid DAPI2-ilişkili lektin (Myeloid DAPI2-associating lectin: MDL-1) monosit aktivasyonunda rol alan iki reseptördür, birçok mikroorganizma varlığında TREM-1 upregüle olur, buna karşın enfeksiyöz kaynaklı olmayan inflamasyonda değişmez, bu da sepsis tanısının konmasında, diğer sistemik inflamatuvar yanıtlardan ayırmada kullanılan değerli bir belirteç olarak oldukça önemlidir [7].

İlk konak patojen etkileşimi sonrası hem humoral hem de hücrel bileşenleri içeren kazanılmış immün sistem mekanizması aktifleşir. Enfeksiyonda, TNF- α ilk salınan proinflamatuvar sitokindir ve bunu IL-1, IL-6 ve IL-8 salınımı izler, bunların içinde en önemli yeri TNF- α ve IL-1 tutar, biyolojik olarak yakın ilişkilidirler, sinerjik hareket ederler ve sepsisin klinik bulgularından büyük oranda sorumludurlar [10]. TNF- α ve IL-1'in spesifik hücre reseptörlerine bağlanması G proteinler, adenilsiklaz, fosfolipaz A2, fosfolipaz C ve serbest oksijen radikalleri gibi birçok ikincil mesajcının aktivasyonu ve oluşumunu indükler. Konağının inflamasyondan zarar görmeden yabancı antijenlerden temizlenmesini sağlamak amacıyla, TNF- α ve IL-1'in salınmasını takiben IL-4, IL-10, IL-13 ve dönüştürücü büyüme faktörü, (TGF- β) gibi antiinflamatuvar sitokinler de dolaşıma girer. Antiinflamatuvar sitokinlerin oluşumu Th1 aktivasyonundan Th2 aktivasyonuna geçiş ile ilişkilidir. Antiinflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF- α genlerinin ekspresyonunu, sitokinlerin monositlere antijen sunumunu, T ve B lenfositlerin fonksiyonlarını baskırlarlar [10].

İmmün sistemde görevli, organizmalara karşı savunma sağlayan birkaç farklı T hücresi vardır, bunlardan CD4+T'lerin aktif, herhangi bir yere bağlı olmayan, Th0 (Thelper 0) hücrelerinde bilinen 3 major fonksiyonel farklılaşma gerçekleşir. Bunlar Th1, Th2, Th17 hücreleridir. Thelper hücreleri B hücrelerin antikor üretimine ve diğer hücrelerin patojenleri sarmalayarak öldürmesine yardımcı olur, enfeksiyona yatkınlığın kontrolünde sitokinlerin kritik spesifik rollere sahip olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, Th hücre yanıtları heterojendir, Th0 hücreleri IL-2 ve IL-12'ye maruz kaldığında Th1'e dönüşür ve IFN- γ , TNF- α ve IL-2 üretirler ve inflamatuvar hücre aracılıklı immün yanıtı teşvik edip Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes ve birkaç virüsün hücre içi enfeksiyonlarının kontrolünde önemli role sahiptirler. Th0 hücreleri IL-4 maruziyeti ile Th2'ye dönüşür, bu hücreler IL-4,

IL5, IL-10, IL-13 salgılar ve hücrel immün yanıtı teşviki ile parazitlerin yol açtığı enfeksiyonlara karşı koruma sağlar ve esasen Th ve miyeloid hücre aktivitesini azaltan antiinflamatuvar aktivite gösterirler. Th17 hücreleri; IL-23 aracılığı ile stimüle edilir ve bu hücreler IL-17, IL-22, Granülosit makrofaj stimülatör faktör (GM-CSF), kemokinler, antibakteriyel ve antifungal peptitler üreterek hücre dışı patojenlere karşı temel rol oynarlar. Th17 hücrelerinin sepsiste tükenmesi hastaların geç, fırsatçı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığını açıklamaktadır. Septik hastalarda rölatif immün refraktör fazı sırasında sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı artmış risk meydana gelir. Sepsisin indüklediği immünsupresyonun patofizyolojisinde Th17 ve Treg (düzenleyici) hücreleri yer alır. Treg hücreler sepsiste artışa geçip IL-10 ve TGF- β gibi antiinflamatuvar sitokinleri üretir ve T hücre baskılanmasına katkı sağlarlar. Bu patofizyolojik durum endotoksin toleransı, antiinflamatuvar sitokin sentezi, monosit, makrofaj ve nötrofil inhibisyonu ile ilişkilidir [2].

NK hücreleri doğal immünitede görevli protein antijenleri yerine lipid antijenleri tanıyan ve enfeksiyonun erken zamanlarında büyük miktarda sitokin üretmekle görevli bir T hücre çeşididir. CD8T hücreleri sitotoksik T hücreler olarak adlandırılır, viral ve bakteriyel patojenlerle enfekte olmuş hücrelerin direkt öldürülmesinde görev alır. Enfeksiyonun kalıcı olarak ortadan kaldırılması ve kronik T hücresi aktivasyonuna bağlı patolojiyi önlemek inflamasyon yangını dindirmek için T hücresi yanıt kontrolü gereklidir [11].

İmmün sistem yolları koagülasyon, fibrinolitik sistem, lipid mediyatörler, akut faz ve ısı-şok proteinleri, nötrofil-endotelial hücre aktivasyonu, hipotalamik-pitüiter-adrenal aks, immün ve immün olmayan hücre apoptozisi, artmış nitrik oksit üretimi ve oksidan-antioksidon yollar gibi diğer homeostatik yollarla da yakın ilişki halindedir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yolların aktivasyonu çok sıkı kontrol edilir ve düzenlenir. Bu yolların hepsi hem pozitif hem de negatif geri besleme yolları ile bağlantılıdır. Sepsis ve septik şokun, birbiri ile sıkıca bütünleşmiş bu homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [2].

İnflamasyon, öncelikle primer oluşum bölgesinde lokalizedir ve antiinflamatuvar yanıt da öncelikle bu bölgede görülür. Kontrol altına alınamayan ve

sistemik sirkülasyona giren sitokin ve kemokinler endokrin benzeri etkiler sonucu inflamatuvar yanıtı konağın tüm sistemlerini etkileyecek şekilde alevlendirir. Nötrofillerin dolaşım boyunca yayılması, nötrofil endotelial hücre etkileşimleri sonucu meydana gelen reaktif oksijen ürünleri, nitrik oksit ve çok çeşitli proteazlar yaygın endotelial hasara sebep olur. Bununla birlikte sistemik infalasyonun koagülasyon sistemini aktive etmesi sonucu mikrotrombüslerin oluşumu, koagülasyon faktörlerinin tükenmesi, plazmin, antitrombin III ve protein C aktivasyonu ve kötü prognoz işareti olan sekonder prokoagülanların başlatılması mikrosirkülatuar bozukluğa katkı sağlar. Nitrik oksit septik şokta gözlenen sistemik hipotansiyon ve vazodilatasyonu başlatan majör endotel-kaynaklı relaksan faktördür. Sistemik infalasyon sonucu aşırı ve uzamış nitrik oksit salınımı hipotansiyon ile sonuçlanır. Nitrik oksit ayrıca süperoksit anyon varlığında lipit peroksidasyonunu başlatıp geri dönüşümsüz hücre hasarına neden olan hidroksil radikalleri ve nitrozil klorid gibi sitotoksik peroksinitrit oluşumuna yol açar. Bununla beraber trikarboksilik asit yolağı, glikolitik yolak, DNA tamir sistemleri, elektron taşıma yolları ve enerji değişim yollarındaki birçok anahtar enzimi de inhibe eder. Ayrıca nitrik oksit metalloenzimlerin, taşıyıcı proteinlerin ve yapısal elementlerin fonksiyonunu değiştirir ve tüm bunlar sonucunda hücre hasarını artırır. Kapiller yatak hipoperfüzyonu, vasküler yatakta kan akımı redistribüsyonu, fonksiyonel arteriyovenöz şantlaşma, mikrotrombüs kaynaklı kan akımı obstrüksiyonu, trombosit veya beyaz kan hücresi agregatları, veya anormal kırmızı kan hücresi deformasyonu mikrosirkülasyonda yetersizliğe yol açar. Nitrik oksit, reaktif oksijen radikalleri, inflamatuvar sitokinler ve apoptoz indükleyicileri de direkt olarak endotelial hasara neden olur. Hasar intravasküler sıvı şiftine, mekanik olarak kapiller lümenlerin obstrüksiyonuna neden olur ve sonuç olarak mikrosirkülatuar bozukluğun daha da derinleşmesini sağlar. Septik şokun seyri sırasında miyokardiyal ve pulmoner fonksiyonlarda da azalma gözlenir. Miyokardiyal kontraktilite çok sayıdaki TNF- α , IL-1, IL-6, nitrik oksit ve diğer lokal inflamasyon mediyatörleri gibi miyokardiyal depresan faktörlere yanıt olarak azalırken, pulmoner vasküler dolaşımın da hasarlanarak alveoler kapiller membranların artmış aşırı permeabilitesi sonucunda akut akciğer hasarı meydana gelir. Sonuçta mikro ve makrovasküler yetmezlik ve beraberinde tekrarlayan iskemi ve reperfüzyon atakları ile sunum bağımlı disoksi, oksidatif fosforilasyonun (sitopatik hipoksi) değişen kapasitesi, sepsiste doku hasarına ve çoklu organ yetmezliğine neden olur [2, 12, 13].

2.1.3. Tanı, Takip ve Tedavi

Sepsiste laboratuvar bulguları, lenfositozdan trombositopeniye kadar geniş bir yelpazede değişiklik gösterebilir. Ancak trombositopeni veya lenfopeni görülmesi kötü prognoz işaretidir. Eozinopeni ($40/\text{mm}^3$) ise enfeksiyon ilişkili akut inflamatuvar süreci düşündürür ve sistemik infalamasyona yol açan diğer nedenlerden ayırır. Protrombin zamanı uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), D-dimer artışı, fibrinojen düzeylerinde düşüş, gibi koagülopati bozuklukları çok yaygındır, ancak yaygın damar içi pıhtılaşma (dissemine intravasküler koagülasyon, DİK) sık görülmez. Karaciğer enzimlerinin (alkalen fosfatazın, bilirubinlerin ve transaminazların) artması, albüminin düşmesi genellikle sepsisin geç bulgularındandır. Sepsis tanısı için pozitif kan kültürüne de gerek yoktur [30].

Hipermetabolizma, anaerobik metabolizma ve piruvat dehidrogenaz inhibisyonu sonucu plazma laktat seviyesi artmıştır. Sıvı resüsitasyonu ile düzelmeyen hiperlaktatemi kötü prognoz göstergesidir ve septik şoku düşündürür [31]. Hiperglisemi veya glukoneogenezin inhibisyonu sonucu hipoglisemi görülebilir. Erken dönemde arteriyel kan gazlarında respiratuvar alkaloz görülürken, geç dönemde metabolik asidoz, arteriyel oksijen içeriğinde ve miks venöz oksijen saturasyonunda azalma olabilir. Karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanı olarak artan CRP sepsis ve septik şok için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. CRP seviyeleri normalden sepsis olmadığına dair kanıt güçlüyken, yüksekliği sepsis tanısına spesifik değildir, cerrahiye takiben ve romatolojik, neoplastik hastalıklarda da yükselebilir. Ancak çok yüksek CRP değerleri (85 mg/L) akut sistemik inflamasyonun sebeplerini enfeksiyöz olmayan sebeplerden ayırmakta kullanılabilir. Sepsisin tanısında diğer bir biyobelirteç ise prokalsitonindir (PCT) ve tiroidin C hücreleri tarafından kalsitonin sentezinde prekürsör peptiddir. Septik hastalarda, PCT çok sayıda tiroid dışı doku tarafından çok miktarlarda üretilir. Septik uyarana ile karşılaşmadan sonra geçen zamanın ilk 4. ile 6. saatinde PCT düzeylerinde artış gözlenir. Cerrahi ve travma sonrasında hızla düşen PCT düzeyi, malignite veya romatolojik hastalıklarda değişiklik göstermez. Sepsis hastalarının risk değerlendirilmesi amacıyla PCT kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Serum PCT düzeyinin 2 ng/mL üzerinde olması özellikle de bakteriyel sepsisin erken

tanısında en iyi sınır değeridir. Viral ve fungal enfeksiyonlarla ilişkisi henüz gösterilememiştir. Yoğun bakımda sepsis riskinin değerlendirilmesi için FDA tarafından onaylanan bir diğer biyobelirteç ise endotoksin aktivite çalışması(EA-A)'dır. Endotoksin sepsis ve septik şok patogeneğinde bilinen bir mediyatördür. Yoğun bakıma yatan hastalarda artmış EAA düzeyleri septik şok gelişimine ve artmış mortaliteye işaret etmektedir [26].

Güncellenen uluslararası rehberler Ardışık (Sequential) [Sepsis-İlişkili] Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA) sepsisi tanımlamakta kullanılmaktadır. Sepsiste organ disfonksiyonunun gelişimi ve mortalitesinde güçlü bir prediktör olduğu bildirilmektedir [25]. Şüpheli enfeksiyon durumunda SOFA skorunun 2'nin üzerinde olması, tüm mortalite riskini kabaca %10 artırdığı şeklinde raporlanmıştır [25]. SOFA skorunda; günlük, solunum, dolaşım, renal, hematolojik, hepatik ve merkezi sinir sistemi olmak üzere altı sistem değerlendirilmektedir. Her bir sistemin disfonksiyonu laboratuvar ve klinik yöntemlerle belirtilen sınırlar dahilinde 1 ile 4 puan verilerek hesaplanır, böylece organ fonksiyon bozukluğunun derecesi objektif ve niceliksel olarak değerlendirilir [32]. SOFA bileşenleri (kreatinin veya bilirubin seviyesi gibi) laboratuvar testine ihtiyaç duyduğu için fonksiyon bozukluğunu anında yakalayamayabilir. Ayrıca kardiyovasküler sistem skorlamasında olduğu gibi diğer sistem skorlamalarında da iyatrojenik nedenlerle sonuçlar etkilenebilir. Tüm bunlara rağmen, SOFA'nın, kritik hastalarda tanı ve takipte mortalite ile yüksek korelasyon gösterdiği çeşitli araştırmalar sonucu ispatlanmıştır [32]. Elle veya otomatik sistemlerle, akut hasta yönetiminin bir parçası olarak sıklıkla rutinde uygulanmakta klinik ve laboratuvar ölçümleri retrospektif olarak puanlamaktadır [27]. Ek olarak, bir başka değerlendirme skoru Hızlı SOFA (qSOFA) şüpheli enfeksiyonu ve kötü klinik gidişatı olan erişkin hastalarda yatakbaşı güvenilir bir araç olarak kullanılmaktadır. Solunum hızının dakikada 22'den yüksek, sistolik kan basıncının 100 mmHg altında ve mental durum değişiminin (GKS<15) olup olmadığı değerlendirilir, 2 veya daha fazla kriterin varlığı pozitif qSOFA olarak tanımlanır. qSOFA medikal veya cerrahi kökenli hastalarda enfeksiyon kaynaklı organ disfonksiyonunun erken göstergesidir. Ancak yoğun bakım koşullarında SOFA skoru daha güçlü bir prediktif değere sahiptir [26].

Sepsis hastalarının tedavisi: doku oksijenizasyonun optimizasyonu sağlamak için sıvı resütasyonu ve gerekli durumlarda vazopressör tedavi kullanımı, rölatif adrenal yetmezlik ve glukokortikoid direnci olduğu düşünölen hastalara düşük doz kortikosteroid tedavi başlanması, yakın glisemik kontrol ve sepsise yol açan esas neden olan enfeksiyonun tedavisidir. Bu tedavinin en kritik komponenti uygun antibiyoterapi uygulanmasıdır. Antimikrobiyallerde kısa süreli bir gecikme dahi olsa mortalite de ciddi artış görölmekte iken, kullanılan geniş spektrumlu ampirik antibiyotiklerde direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle kar-zarar oranı dengelenerek gereğinde ve yerinde uygun antibiyoterpiye başlanmalıdır [31]. Bu hedefleri sağlanmak için yayınlanan klinik rehberde sepsis yönetimi için; laktat seviyesinin ölçümü, ilk ölçümde 2mmol/L üzerinde olması durumunda tekrarı, 45 dakika içinde antibiyotiklerin uygulanmasından önce tüm kültürlerin alınması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yerinde ve gereğinde başlanması, hızlı bir şekilde 30 mL/kg kristaloid uygulanması, hipotansiyon varlığı veya laktatın 4 mmol/L üzerinde olduğu durumlarda ortalama arteriyel basıncı (OAB) 65 mmHg seviyesi ve üzerinde korumak için sıvı resütasyonu sırasında veya sonrasında vazopressör uygulanmasıdır [30]. Kılavuzda, önemle vurgulanan bu hastaların, kaynak kontrolünü sürdürürken, hastanın laboratuvar ölçümleri ve hemodinamisinin iyileştirilmesine yönelik başlangıçtaki sıvı resütasyonu da dahil olmak üzere acil değerlendirme ve tedaviye ihtiyaç duyduklarıdır [30]. Politravmada, akut miyokard enfarktüsünde veya inmede olduğu gibi sepsiste de ilk saatlerde uygulanan erken tanı ve tedavi klinik gidişatı iyileştirmektedir [25, 30].

Sepsisle ilgili geniş kapsamlı araştırmalar, son 50 yıldan bu yana halen titizlikle devam etmektedir. Sepsise neden olan mikroorganizamanın doğası, patojenlerin antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç geliştirme yetenekleri, toksin üretebilmeleri gibi mikrobiyal virölansın bu farklılıklarının karmaşıklığı ve konağın savunmada patojenlere karşı olan duyarlılığı, altta yatan mevcut hastalıklarının çeşitliliği gibi çoklu predispozan faktörlerin mevcudiyeti, sepsisi tedavi etmede klinisyenlerin işini zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte sepsisin, varolan organ bozukluklarının ne kadarına nasıl etki ettiği de yine bilinmezler arasındadır. Enfeksiyon ile savaşta yaşanan gelişmeler, organ destek sistemlerinin daha etkin ve güvenilir uygulanması, YBÜ çalışma sisteminin kordinasyon içinde yapılmasının sonucu olarak mortalite oranlarının azaldığı bildirilmekle beraber enfeksiyona karşı

verdiği bozulmuş yanıtı tedavi edebilecek doğrudan hedefe yönelik bir ilaç tedavisinin de henüz bulunmaması sonucu sepsis, septik şok görülme oranları ve hasta maliyetinin arttığı da bildirilmektedir [1, 33]. Günümüzde inflamasyonu azaltmak için konağı hedef alan bazı tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır [33]. Sepsiste immünsüpresyonunun çok önemli bir rolü olduğuna dair kanıtlar ise giderek artmaktadır. Yoğun bakımdaki hastalarda düşük virulanslı ve fırsatçı nazokomiyal patojenlerden kaynaklı sepsis görülmesi de yine konakçı immünesinin zayıfladığının bir göstergesidir. Enfeksiyon etkenlerine karşı kullanılan antibiyotiklere patojenler zaman içerisinde direnç kazanmaktadır. Bu nedenle konakçının immünesini, özellikle de doğal immün yanıtını güçlendirici tedavilerin geliştirilmesi için araştırmalar yapılmaktadır. Konakçının kendi immün sistem yanıtını artırmaya çalışan tedavilerle, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç kazanması sıklığının da azaltılabileceği düşünülmektedir [1, 2]. Son zamanlarda, vitamin D'in immün sistemle olan ilişkisi araştırılmaktadır. Vitamin D'nin özellikle doğal immüneyi artırdığı ve yine bozukluğunun sepsis patofizyolojisinde yer aldığı bilinen antiinflamatuvar sistemi güçlendirdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır [2, 34]. Birçok gözlemsel çalışmada da, düşük vitamin D seviyesi ile sepsis riski arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmektedir [1, 4]. Ancak bu konuyla ilgili özellikle de vitamin D tedavisinin hastanın mevcut klinik durumu üzerindeki etkilerine yönelik randomize kontrollü araştırmalar tüm dünyada yetersizdir.

2.2. Vitamin D

2.2.1. Vitamin D Tarihçesi

İnsanlar vitamin D ile, sanayi devriminin sonrasında, gelişmiş ülkelerde, yüksek katlı apartmanlarla dar sokakların oluşturduğu mekanlarda yaşayan, güneş ışığından mahrum kalan çocuklarda görülen raşitizm hastalığı sayesinde tanışmıştır [22]. 19. Yüzyılın sonlarına doğru yapılan çalışmalarda raşitizm tanılı çocukların görülme sıklığının %90'ların üzerinde olduğundan bahsedilmiştir [22]. McCollum'un vitamin D'yi tanımlaması, Windaus'un Vitamin D'nin moleküler kaynağının 7-dehidrokolesterol (7DHCC) olduğunu göstermesi vitamin D hakkında; “gerçek bir vitamin mi? yoksa deride mi üretilmekte? doğal gıdalarla da alınabilir

mi?” gibi soruları akıllara getirmiştir. İlk tanı konulmasından itibaren başlayan raşitizmin fizyopatolojisi ve tedavisi ile ilgili tüm bu araştırmalar devam ederken, 20. yüzyılın başlarında çeşitli yiyeceklere sentetik olarak vitamin D eklemek oldukça yaygın hale gelmiştir [22]. Yüzyılın ikinci yarısında Holick ve ark.’nın deride previtamin D₃’ün oluştuğunu kanıtlaması, Esvelt ve ark.’nın kütle spektrometresi ile vitamin D’yi izole etmesi [23], yiyeceklerle sentetik olarak verilen vitamin D sonrası görülen toksikasyonlar ve güneş ışınlarının vitamin D oluşumundaki etkilerinin açığa çıkarılması, uygulama protokollerinde şu anda da kullanılan değişikliklere yol açmıştır.

Günümüzde vitamin D’nin insan sağlığı üzerindeki iyileştirici gücü ile ilgili araştırmalar hala devam etmektedir. Son birkaç dekattır klasik kas-iskelet sistemi ile ilgili bilinen etkilerinden başka immünolojik, kardiyovasküler, nörolojik ve solunum sistemlerinin sağlıklı işlev göstermesinde özgül ve karmaşık görevleri ile ilgili çalışmalar yayınlanmaktadır. Vitamin D’nin kompleks kimyasal yapısı ve etkinliği, özellikle de inflamasyonun fizyopatolojisi ile olan ilişkisini oldukça karmaşık bir düzeye taşımaktadır ve bu konuya ışık tutacak pek çok yeni çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.2. Vitamin D Kaynakları

İnsanlar vitamin D ihtiyaçlarını, güneş ışınları maruziyeti sonrası derideki 7-dehidrokolesterol (7DHCC)’ün vitamin D₃’e dönüşümünden, doğal kaynaklardan, güçlendirilmiş yiyeceklerden ve vitamin D preparatı takviyesi olarak karşırlar.

Güneş Işınları

Vitamin D’nin esas kaynağını Ultraviyole B (UVB) ışınları tarafından deride bulunan 7DHCC’nin fotolizlenmesi oluşturur [24]. UVB radyasyonunun dünya yüzeyine iletimini azaltan ya da ciltten penetrasyonunu engelleyen herhangi bir neden kutanöz vitamin D sentezini önler. İntraepidermal penetrasyon, güneş ışınlarına maruziyetin süresi ve atmosfer kirliliği ile yakından ilişkilidir aynı zamanda kişinin günün hangi zamanı, yılın hangi mevsimi, hangi enlem ve hangi irtifada bulunduğuna bağlı olarak da değişmektedir [22, 25]. Melanin ve güneş kremi de UVB ışınlarının penetrasyonunu engellerler [26]. Ayrıca cildin yaşla birlikte epidermal 7DHCC seviyesinde görülen azalma, kişinin vitamin D yapabilme

kapasitesi düşürmektedir [22]. Kol ve bacakların sabah saat 10.00 ile öğleden sonra 15.00 arasında haftada iki defa 5 ila 30 dakika güneş ışınlarına maruz kalması yeterli serum vitamin D düzeyini sağlamaktadır [24, 27]. Previtamin D₃ veya vitamin D₃'ün miktarının gereğinden fazla artışı doğal yollarla engellenir. Böylece uzun süreli UVB maruziyet sonrası vitamin D toksikasyonu önlenir. Ancak cilt kanseri riski taşıdığı bilinmelidir [24, 25].

Diyet

Özellikle de ılıman iklimlerde yaşayan kişilerde, kış mevsiminde endojen vitamin D üretebilmek için gerekli güneş ışığının yetersiz kalması diyet ile alımı en önemli kaynak haline getirmektedir. Doğada az miktarda yiyecek vitamin D içerir, esas kaynağı somon, uskumru ve ringa balığı gibi yağlı balıklarken; peynir, sığır karaciğeri ve yumurta sarısı da az miktarda bulundurmaktadır. Diyetle alınan vitamin D şilomikronlarla lenfatik sisteme alınır, oradan da venöz sisteme taşınır ve kütanöz vitamin D ile aynı yolu kullanarak metabolitlerine dönüşür [24].

Zenginleştirilmiş besinler

Vitamin D ile zenginleştirilen ilk besin kaynağı sütlerdir, daha sonra tahıllara, pastalara, mamalara, yoğurtlara, peynirlere ve margarinlere eklenerek devam edip yaygınlaşmıştır. 1950'lerde ciddi toksikasyon bulgularının görülmesi, zenginleştirilmiş besinlerin alımını bir miktar kısıtlamış olsa da, ülkemizin de içinde bulunduğu bir çok ülke, 2006'da yayınlanan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerinden sonra, düşük gelirli aileleri, işsizleri, 18 yaşından küçükleri, hamile ve emziren anneleri hedef alan vitamin D ile zenginleştirilmiş süt, meyve, sebze ve vitaminler ücretsiz olarak dağıtılmasını devlet politikası haline getirmiştir.

Vitamin D preparatları

Vitamin D preparatlarının kullanılabilir erişilebilen formu, kolekalsiferol (vitamin D₃), ve ergokalsiferol (vitamin D₂)'dür [28]. Her iki vitamin D formu da hem tek başına hem de multivitamin takviyeler içinde bulunabilmekte, provitamin olarak vücuda alınmakta ve diyetle alınan doğal vitamin D ile aynı yolu izleyerek aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D)'ye dönüşmektedirler. Ticari

formları; 1000-2000 IU vitamin D içeren tablet ve/veya kapsüller, 15.000 IU /10mL-150.000 IU /15mL'lik vitamin D içeren damlalar, 300.000 IU dozunda vitamin D içeren ampuller şeklinde ülkemizde mevcut bulunmaktadır.

2.2.3. Vitamin D Metabolizması

Provitamin D₃ (7DHCC) plazma membranının yağ asidi zinciri ve polar başı arasında sıkışmış yapısal olarak sert bir moleküldür. Güneş ışığına maruz kalırken, 290-315nm (UVB) dalga boyundaki radyasyonu absorbe ederek previtamin D₃'e [24], sonrasında ise vücut sıcaklığında 2-3 gün süren enzimatik olmayan bir reaksiyonla vitamin D₃'e dönüşür [6, 24]. Daha stabil olan vitamin D₃ yapısal olarak kabul edilemez ve plazma membranından ekstrasellüler boşluğa atılarak dolaşıma katılmış olur [6]. Oral yolla alınan vitamin D ise şilomikronlar ile birleşip lenfatik sistem tarafından absorbe edilerek venöz sisteme geçer. Dolaşıma taşınan vitamin D, yüksek affinite ile vitamin D bağlayıcı protein (VDBP)'e ve bir miktar da albümine bağlanır [5]. VDBP, hepatik parankimal hücreler tarafından üretilen, vitamin D metabolitlerini hedef dokuya transport eden ve dolaşım yarı ömürlerini uzatmaya hizmet eden bir proteindir [5, 9, 24, 35]. Dolaşımda VDBP ile bağlı halde bulunan vitamin D, öncelikle karaciğere transfer edilir. Karaciğer parankiminde bir veya daha fazla sitokrom P450-vitamin D-25-hidroksilaz (CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25) tarafından, vitamin D'nin 25. karbon elementi hidroksile edilir. Bu hidroksilasyon 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) metaboliti ile sonuçlanır [5, 24]. Karaciğer mikrozomal enzimlerinden substrat vitamin D'ye en yüksek affinitesi olan, hidroksilasyon için gerekli anahtar enzim CYP2R1'dir [9, 24]. CYP2R1 geninde homozigot mutasyon olan insanlarda düşük serum 25(OH)D seviyesi ve klasik vitamin D eksikliği bulguları saptanmıştır [5, 24]. İnsanlarda karaciğerde üretilen 25(OH)D basamağının güçlü bir düzenleyicisi yoktur, depolanması yapılmaz ve hemen kana salınır [24].

25(OH)D formu vitamin D'nin en stabil major dolaşımsal metaboliti, vitamin D seviyelerinin en iyi göstergesidir. Plazma biyolojik yarı ömrü 12-19 gündür [5]. Karaciğerden salındıktan sonra dolaşımda %87'si VDBP'ye, %12'si albümine bağlı ve %1'i de serbest halde bulunmaktadır [5, 36]. Böbreğin proksimal tübül hücrelerinin de aralarında bulunduğu bazı hücreler 25(OH)D'yi, LDL reseptör üst

familyasının bir üyesi olan hücre zarı taşıyıcı proteini megalin yardımı ile hücre içine alır, serbest halde bulunan bir miktar 25(OH)D ise özellikle ekstrarenal dokulardan diffüzyonla geçer [5, 36]. Hücre içinde A halkasının karbon 1 pozisyonunda hidroksilasyonu, vitamin D'nin aktif formu ve biyolojik eylemlerinin birçoğundan sorumlu olan 1,25(OH)₂D'nin (aktif vitamin D) yapımı ile sonuçlanır [5, 24]. 25(OH)D'yi hidroksile ederek 1,25(OH)₂D üretiminde görev alan enzim, CYP450-monoksijenaz-25(OH)D-1 α -hidroksilaz (CYP27B1;1 α (OH)ase) birbirinden farklı birçok doku ve hücre tarafından eksprese edilmektedir [5, 9].

Böbrekteki 1 α -hidroksilaz düzeyi, buna bağlı 1,25(OH)₂D üretimi PTH tarafından kontrol edilir, PTH'nın sentezi ise serumdaki kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) seviyeleri ile düzenlenir [24]. Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ise Ca mobilizasyonu için PTH ve 1 α -hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltarak 1,25(OH)₂D'yi baskılar. 1,25(OH)₂D'nin doku seviyeleri, kullanılabilirliği, yarı ömrü ve biyolojik aktivitesi, VDBP ile vitamin D metabolitlerinin arasındaki ilişkiye ve PTH, FGF-23, Ca, P, GH, IGF-1 aktivitesine bağlıdır [35, 36]. 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D, 25-hidroksivitamin-D-24-hidroksilaz (CYP24R) enzimini stimüle ederek kendi yıkımlarına neden olurlar. Böylece biyolojik olarak inaktif olan 24,25(OH)₂D'ye dönüştürülüp suda eriyen kalsitroik asite katabolize edilirler [9, 24]. Dolaşımdaki 25(OH)D düzeyleri; serum 24,25(OH)₂D düzeylerinin 10, serum 1,25(OH)₂D düzeylerinin ise 1000 katıdır [24]. Plazenta monosit ve makrofaj gibi birçok hücrede de 1 α -hidroksilaz ekspresyonu sonucu 1,25(OH)₂D üretilir. Ancak monosit ve makrofajlardaki mevcut 1 α -hidroksilaz ekspresyonu, böbrek hücrelerinde bulunandan farklı olarak düzenlenir. Yüksek kalsiyum düzeyi veya 1,25(OH)₂D tarafından baskılanmaz, lipopolisakkarit (LPS) gibi immün uyarıcılar ile upregüle olur [5]. 1 α -hidroksilaz gen ekspresyonunun upregülasyonu ile artmış aktif vitamin D üretiminde, IFN- γ , Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT), mikrotubul ilişkili protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör kappa B (NF κ B)'nin yer aldığı birden fazla madde ve yolak raporlanmıştır[5]. Bu bulgular aktif makrofajların, yüksek kalsiyum ve 1,25(OH)₂D (ürün) varlığında dahi 1 α -hidroksilaz ekspresyonu yapmaya devam ettiği mekanizmaları göstermektedir [5]. Sonuç olarak 1,25(OH)₂D'nin otokrin ve parakrin üretimi 1 α -hidroksilaz tarafından sağlanmaktadır. Bu üretim böbrekte substrat

konsantrasyonu ve Ca ile sınırlanmaktadır, ancak ekstrarenal üretiminin baskılanmasında yer alan birçok basamakhenüztam olarak aydınlatılamamıştır[35].

Böbreklerde ya da ekstrarenal dokularda üretimi sonrasında dolaşıma salınan 1,25(OH)2D de diğer vitamin D metabolitleri gibi VDBP'e ve albümine bağlı, bir miktarda da serbest halde bulunur [24, 36]. Vitamin D metabolitlerinin hücrelere temel olarak iki mekanizma yolu ile taşındığı düşünülmektedir; ilki VDBP'nin plasma membranı taşıyıcı proteini megalin ile etkileşimi, ikincisi serbest metabolitin hücre zarından difüzyonudur. Böbrek proksimal tübül hücrelerinde megalin yolu baskınken diğer hücrelerde serbest vitamin D şeklinde alımı yaygındır [36]. Hücre içine alınan 1,25(OH)2D steroid nükleer reseptör ailesinden olan VDR'ye bağlanır [5, 36]. VDR'ler çok çeşitli hücre ve dokularda gösterilmiştir. Hücre siklusu, proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptozisi, katelisin, renin ve insülin üretimi gibi görevlerde doğrudan veya dolaylı yollarla bulunmaktadır [37]. Vitamin D'nin birçok hastalığın tedavisinde aktif görev aldığı düşüncesi, 1,25(OH)2D'nin gen ekspresyonlarına ve birçok epigenetik modifikasyonlara olan raporlanmış etkisi, membran reseptörleri üzerindeki aktivitesi ve VDR'nin hücre ve dokularda gösterilen geniş dağılımına dayanmaktadır [37]. 1,25(OH)2D/VDR bileşiği hedef genlerin DNA'sındaki vitamin D response elementleri (VDREs), çeşitli koaktivatörleri ve koekspresörleri yüksek spesifite ve affinite ile harekete geçirerek 2000'e yakın genin ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak düzenler [37, 38]. Aynı zamanda aktif vitamin D, protein kinaz fosfolipaz yolu, hızlı voltaj kapılı Ca⁺ ve Cl⁻ kanalları gibi hücre membranı reseptörlerine bağlanıp, çeşitli sinyal transdüksiyon yollarında da rol almaktadır [39]. Tüm bu aktivasyon modelleri vitamin D'nin kompleks ve kontekst-spesifik etkiye sahip olduğunun göstergesidir [38].

2.2.4. Vitamin D'nin İmmün Sistem Dışındaki Etkileri

Kas-iskelet sistemi hastalıkları ile ilişkisi

Vitamin D'nin en önemli görevlerinden biri kalsiyum fosfor hemostazisini sağlamaktır [38]. Aktif vitamin D kalsiyum absorpsiyonunu %30-40, fosfor absorpsiyonunu %80 artırır. Serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/mL altına düştüğünde, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda önemli derecede azalma olur ve buna bağlı PTH

salınımı artar. PTH, aktif vitamin D yapımını uyararak böbrekten kalsiyum emilimini artırır, osteoblastları aktive ederek preosteoklastların, olgun osteoklastlara dönüşümünü sağlar [40]. Osteoklastlar da kemik resorpsiyonu artırarak, serum Ca'nun idamesini sağlamaya çalışır. Serum vitamin D seviyesinin artırılmadığı ve osteoklastik aktivitenin devam ettiği durumlarda klinikte kırık riskinin artmış olduğu osteopeni ve osteoporoz görülür. Vitamin D eksikliğinin ilerlemesi, sekonder hiperparatiroidizm oluşmasına, serum PTH düzeylerinin artışı ise aktif vitamin D yapımını stimüle ederek dolaşımdaki 25(OH)D eksikliğinin derinleşmesine ve fosfatürinin artışına neden olur [5, 24]. Sonuç olarak kemik mineralizasyonu bozularak klinikte çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi gelişir. Osteomalazi tanı konamamış gözden kaçırılmış bir takım kollajen doku hastalıklarında da bulunan yaygın kemik ağrısı, proksimal kas güçsüzlüğü ve kas ağrısı gibi semptomlarla ilişkilidir [6]. Hastalar merdiven çıkarken, ayağa kalkarken, objeleri kavrama ve kaldırmada zorluk çekme şikayeti ile gelebilirler. Histopatolojik olarak fibröz doku ile birlikte yağ infiltrasyonunda artış sonucu kas liflerinin kalınlaştığı görülür. Bu hastaların bozuk EMG bulguları görülür ve vitamin D tedavisine olumlu yanıt verirler [24].

Kardiyovasküler sistem hastalıkları ile ilişkisi

Vitamin D'nin içlerinde kalp kasının, lenfositlerin, damar düz kasının ve endotelin de bulunduğu birçok farklı dokuda eksprese edildiği, VDR'ye bağlanarak damar duvar yapısını etkilediği deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır [41]. Endotelial disfonksiyonun, aterosklerozun ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinin temel taşı oluşturduğu bilinmektedir. İnsan kord veninin endotel hücreleri üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda, vitamin D metabolitlerinin nitrik oksit sentetaz aktivitesini ve nitrik oksit üretimini artırarak endotel aracılı vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir [41]. Bundan yola çıkarak yapılan araştırmalar sonucu ise vitamin D'nin, endotelial fonksiyonların modülasyonu ve inflamatuvar sürecin yönetiminde önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir [41]. Vitamin D, kardiyovasküler sistem ile ilgili vasküler endotelial büyüme faktörünün üretiminde, renin anjiyotensin aldosteron aksının düzenlenmesinde, trombogenesis rolü olan trombomodulin ve antitrombin gibi proteinlerin yapımında, platelet agregasyonunu azaltmaktada görev aldığı bildirilmektedir [42]. Tüm bunlar sonucunda

kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde oldukça geniş bir alan kapladığı düşünülmektedir. Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların, vitamin D eksikliği ile ilişkisi epidemiyolojik veriler ile de desteklenmektedir [7, 42]. Miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, diyabetik kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olanlarda, düşük vitamin D düzeyleri saptanmış ve hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite insidansını artırdığı gösterilmiştir [24, 43]. Her ne kadar gözlemsel çalışmalar plazma vitamin D seviyesi ile kardiyovasküler hastalıkların insidansı arasında negatif korelasyon olduğunu söylese de, vitamin D takviyesinin uygulandığı bazı büyük araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar üzerine herhangi bir yararının olmadığını göstermektedir [42]. Günümüzde yüksek doz vitamin D takviyesinin kardiyovasküler hastalık riskini etkileyip etkilemediği ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir, ancak klinik rehberler vitamin D takviyesinin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeri olmadığını bildirmektedirler [42].

Otoimmün sistem hastalıkları ile ilişkisi

1990-2000 yılları arasında multiple skleroz (MS) ve tip 1 diabetes mellitus (DM) gibi otoimmün hastalıkların sıklığının artışının coğrafi konum olarak yüksek enlemlerle ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak vitamin D eksikliğinin bu hastalıkların etyolojisinde bir etken olabileceği düşünülmüş ve bu konudaki araştırmalara yoğunluk vermeye başlanmıştır [6].

Fizyopatolojisi netleştirilemese de VDR'nin monosit, makrofaj, dendritik hücreler, antijen prezente eden hücreler, aktif T-B lenfositler, primer lenfoid organlarda (kemik iliği ve timus) gösterilmiş olması vitamin D'nin immün sistem etkileri üzerinden otoimmün hastalıkların sıklığını azalttığını düşündürmektedir [44]. Aktif vitamin D/VDR birleşiminin, monositlerin makrofajlara dönüşümünü, makrofajların da T lenfositlere antijen sunumunu azalttığı, B lenfositlerin immunglobulin sentezini, antijen sunan dendritik hücrelerinin gelişimini baskıladığı, böylece duyarlılık reaksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir [44, 45]. Sonuç olarak antiproliferatif etkiler ile otoimmün hastalık riskinde azalma olduğu, eksikliğinde ise inflamatuvar sürecin yeniden aktivasyonu sonucu riskin arttığı belirtilmektedir [44, 46].

Vitamin D'nin pankreasın beta hücreleri tahribatı sonucu gelişen DM'nin ortaya çıkmasında hem genetik hem de çevresel faktör olarak yer aldığı düşünülmektedir. Vitamin D'nin kendisinin beta hücreleri uyarıp insülin salgılanmasını stimüle ettiği ve insülin salgısını inhibe eden IL-6 reseptör sinyal yolunu bloke ettiği gösterilmiştir [44]. Bununla beraber VDR düzeyindeki genetik değişikliklerin DM riskini artırdığı düşünülmektedir Vitamin D eksikliğinin insülin direncine, pankreatik beta hücre disfonksiyonuna ve metabolik sendroma yatkınlık yarattığı saptanmıştır [44].

Tip 1 DM, astım, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit ve SLE gibi otoimmün hastalıklar ile vitamin D'nin ilişkisinin spesifik olarak incelendiği az sayıdaki randomize kontrollü çalışmaların, bu konuda bir sonuca varabilmek için yetersiz kaldığı ve yeni araştırmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır [44].

Nöropsikiyatrik sistem hastalıkları ile ilişkisi

Vitamin D'nin nöronal proliferasyon, diferansiyasyon, migrasyon ve apoptozis üzerine olan etkilerinin, beyin gelişiminde, önemli bir faktör olduğu, şizofreni, demans, depresyon gibi nöropsikiyatrik bozuklukların etyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir [47]. Biyolojik yönden incelendiğinde VDR ve 1 α -hidroksilaz'ın serebral korteks ve beyincikte bulunduğu gösterilmiş buna bağlı olarak beynin lokal fonksiyonlarını düzenleyebilmek için sentezlendiği düşünülmüştür [47]. Gözlemsel çalışmalar sonucunda vitamin D'nin beyin fonksiyonlarını çeşitli açılardan etkilediği (duygu durum, bilişsel gibi) veya anormal beyin fonksiyonlarına (otizm, şizofreni gibi) yol açan rahatsızlıklara neden olduğu düşünülmektedir [44]. Vitamin D'nin bilişsel fonksiyonlar, demans, şizofreni, otizm ve depresyonun üzerinde etkilerinin olduğunu kabul edilmektedir [44]. Bununla birlikte bu hasta grubunda vitamin D eksikliği sıklığının yüksek olmasından yola çıkarak, vitamin D eksikliği hastalıkların nedeni olarak düşünülürken, bir diğer hipotez ise immobilizasyona bağlı hastaların yeterli gün ışığı alamamaları olduğudur [47].

Vitamin D'nin beyin fonksiyonları üzerine etkileri gittikçe merak uyandıran bir konu olmasıyla birlikte, nöropsikiyatrik bir çok patoloji için kanıtlar oldukça kısıtlı ve mevcut çalışmalar yetersizdir.

2.2.5. Vitamin D'nin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri

Aktif immün sistem hücrelerinin VDR'ye sahip olması vitamin D'nin immün sistem üzerinde rolünün bulunduğunu göstermektedir [22]. Vitamin D intakrin ve parakrin etki şekilleriyle, doğal ve kazanılmış immün sistemine katkı sağlayarak vücudun enfeksiyona direncini artırmaktadır [27]. Aktif vitamin D inflamatuvar mediyatörler, sitokinler, kemokinler, reaktif oksijen nitrojen ürünleri, prostaglandinler, gibi birçok karmaşık sinyal yolu ve üretim mekanizmalarında hem inhibisyon, hem de indüksiyon rolleri ile yer almaktadır.

Doğal immünite ile ilişkisi

Doğal bağışıklık sistemi, monositlerdeki Toll-like reseptörler gibi patojenlerden elde edilen molekülleri tanıyan reseptörlerin aktivasyonu ile başlayıp, çeşitli basamakların uyarılması sonucu üretilmesi ile devam eder. Antimikrobiyal peptid türü olan katelisinler prekürsör molekülden kaynaklanan bir proteindir. Bilinen tek insan katelisini, hCAP18 (insan katyonik antimikrobiyal protein 18) ilk kez 1995'te tanımlanmış, human katelisin antimikrobiyal peptid gen (cAMP) tarafından kodlandığı gösterilmiştir [43]. Bu proteinin C-terminal ucu geniş bir antimikrobiyal aktiviteye sahip 37 amino asit uzunluğunda bir peptid içerir, bu peptid iki lösinle başladığı için LL-37 ismi verilmiştir [44]. cAMP ilk olarak nötrofillerde bulunmuş olsa da günümüzde monosit, lenfosit, doğal öldürücü (NK) hücre, dendritik hücre ve cildin epitelyal hücresi, solunum yolu gastrointestinal sistem gibi birçok doğal bağışıklık sistemi elemanları ve bariyer dokularında da eksprese edildiği gösterilmiştir [45]. Katelisin antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktivitelerini; bakterisidal etkinlik, rezistans ve biyofilm oluşumunu önleme, kemotaksisde yer alma, sitokin salınımı ve inhibisyonu ile göstermektedir [44, 45]. Katyonik katelisin bakteriyel membranın anyonik yüzey bileşenleri ile etkileşime girerek bakteriyel membrana çekilir ve bakterilerin lipid membranın iki tabakasında eğriğe yol açar ve dış zarıdan iç zarın yüzeyine translokasyonu, bakteriyel membran homeostazının bozulmasıyla sonuçlanır [44, 45]. Katelisinin en büyük düzenleyicisi olan vitamin D'nin varlığı da doğal bağışıklık sistemi hücreleri ile trofoblastlar, keratinositler, akciğer ve intestinal epitelyal hücreler gibi birçok bariyer sistem elemanlarında gösterilmiştir [27, 46]. Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Salmonella

typhimurium, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Vibrio cholerae gibi bakterilere Candida albicans gibi mantarlara influenza, herpes simplex, adenovirus gibi virüslere karşı vitamin D'nin katelisin ve defensin ekspresyonunu artırarak antimikrobiyal aktivite gösterdiği düşünülmektedir [44, 47, 48]. Vitamin D'nin bu aktivasyonu monosit makrofaj keratinosit gibi hücrelerde TLR ile gösterirken, bazı hücre ve dokularda farklı mekanizmalar ile başlattığı düşünülmekte ve bu yeni mekanizmalarla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bu konuyla ilgili yayınlanan bir çalışmada, vitamin D'nin akciğer epiteliyal hücrelerinde bir transkripsiyon faktörü olan C/EBP α kontrolünde cAMP ekspresyonunu artırdığı bildirilmektedir [49]. cAMP'ın düzenlenmesinde rol alan vitamin D gibi maddelerin, doğal bağışıklığı güçlendirerek, antibiyotik kullanımından bağımsız vücudun enfeksiyona karşı savunma gücünü artırılabilirliği düşünülmektedir. Özellikle artan antibiyotik direnci varlığında bağışıklık sistemini güçlendirecek adjuvan tedavilerin önemi daha da artmaktadır [21, 50]. Vitamin D'nin doğal antimikrobiyal yanıtları artırdığı mekanizmalar arasında reaktif oksijen ara maddelerinin indüksiyonu ve antibakteriyel otofajinin aktivasyonu da yer almaktadır [51, 52]. İn vitro yapılan çalışmalarda aktif vitamin D'nin antimikrobiyal aktivitesi yeterince incelenmiş olsa da esasen konak bakteri direncine etkisini belirlemek için in vivo çalışmalar gerekmektedir [45].

Kazanılmış immünite ile ilişkisi

Vitamin D, çoğunlukla proinflamatuvar özellik gösteren Th1 ile Th17 hücrelerinin ve sitokinlerin (IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-17) üzerinde baskılayıcı ve aynı süreçte genellikle antiinflamatuvar davranış sergileyen Th2 ve düzenleyici T (Treg) hücreleri ve sitokinlerinin (IL-3, IL-4, IL-5, ve IL-10) üzerinde ise indükleyici etkilerinin olduğu bildirilmiştir [45]. Aktif vitamin D'nin proinflamatuvar T hücre yanıtlarını transkripsiyonunu direkt etkileyerek baskılaması; konağın fizyolojik durumuna, antiinflamatuvar T hücre yanıtlarının aktivasyonuna ve birçok hücre tipinin etkileşimine göre belirlenmektedir. Aktif vitamin D/VDR bileşiğinin IL-2'yi aktive olmuş T hücre nükleer faktörü (nuclear factor of activated T cells, NFAT) elementi yolu ile aktivatör protein-1 (AP-1; gen transkripsiyon düzenleyecisi) ve runt ilişkili transkripsiyon faktör 1'i (runt-related transcription factor 1, Runx1) inhibe ederek, IFN- γ 'yı ise promotöründe bulunan ve negatif cevap

veren elementlere doğrudan bağlanarak baskıladığı gösterilmiştir [45, 53]. Vitamin D'nin görev aldığı bir diğer immünmodülatör mekanizma Treg hücre transkripsiyonunda yer alan proteinleri (Foxp3) transkripsiyonel seviyede etkileyerek diğer hücrelerin immün yanıtlarını baskılayan Treg hücrelerinin yapımını indüklemektir [45, 53]. Her ne kadar IL-17'yi üreterek, belli patojenlere (Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Helicobacter pylori, Klebsiella pneumoniae, M. Tuberculosis ve Staphylococcus) karşı olan savunmada kritik rol oynasa da Th17 hücreleri sepsisteki doku hasarı ve inflamasyonun fizyopatolojisinde de yer almaktadır [46]. Vitamin D tarafından NFAT, Runx1, ligand-düzenleyici transkripsiyon faktör nükleer reseptörlerin (NRs) üst familyasından olan Retinoik asit reseptör ilişkili yetim reseptör (Retinoic acid receptor-related orphan receptor γ , ROR γ) inhibisyonu ve Foxp3 indüksiyonu ile baskılanmaktadır [45, 53].

Tüm bunların yanı sıra vitamin D'nin immün sistemde birçok farklı metabolik hadiselerle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda yayınlanan birkaç çalışma, sepsiste oksidatif stres yoluyla inflamatuvar yanıtın başlatılmasında, redoks yolağı regülasyonunda ve immünmodülasyonda rol oynayarak hücre sağ kalımını artıran glutatyon ve glutamat metabolizmasının, vitamin D varlığı ile önemli ölçüde değiştiğini, her ikisinin de miktarının arttığını bildirmektedirler [54, 55]. Büyük bir hücresel tiyol antioksidanı olan glutatyon, oksijen radikallerinin enzimatik detoksifikasyonunun bir kofaktörüdür [54, 55]. Glutamat da hücre içinde, çoklu aminoasitlerin, nükleik asitlerin, nükleotidlerin ve metabolitlerin biyosentezinde, az miktarda bulunsa da hücre dışında da sinyal aracı olarak önemli görevlerde direkt rol almaktadır [54, 56]. Glutamin bağımlı bir şekilde üretilen α -ketoglutarat'ın Th1 ve Treg hücre yapımını düzenlemesi, glutamatın immün sistemdeki dolaylı etkilerindedir [54, 57]

Bazı rehberlerde vitamin D'nin enfeksiyon ile ilişkisini yalnızca tüberküloz (tbc), viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları üzerinden ele almıştır. Söz konusu rehberde geçen az sayıdaki randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtların genel olarak vitamin D'nin bulaşıcı hastalık geliştirme riskini azaltmada nedensel rolünü desteklemediği yönündedir [40]. Avustralya'da 2013 yılında yayınlanan klinik rehberde, mevcut veriler ışığında kanser, kardiyovasküler hastalık, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, DM, multipl skleroz ve alzheimer

hastalığı tedavisinde veya önlenmesinde vitamin D desteğinin yararına tutarlı bir kanıt bulunmadığı bildirilmiştir [58]. Diğer rehberlerde vitamin D enfeksiyon ilişkisi ile ilgili herhangi bir öneri yoktur. Ancak bu rehberlerin tarihleri eskidir ve vitamin D ile ilgili birçok güncel çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

Sonuç olarak vitamin D'nin de diğer steroid yapıdaki hormonlara benzer çokça karmaşık özellikler taşıdığı, çeşitli dokularda genomik ve genomik olmayan yollarla bir çok olayda görev aldığı düşünülmektedir. İmmün sistemde VDR/aktif vitamin D bileşiğinin yer aldığı mekanizmalar hücre boyutunda araştırılmaktadır. Ancak çoklu kontrol bölgelerini, iletişim ve hareket ağlarını, genlerdeki kalıtsal polimorfizmleri ortaya çıkarmak, tüm bunların spesifik hasta gruplarına olan etkilerini göstermek ve dışarıdan uygulanan eksojen vitamin D preparatlarının süreç ve durum üzerindeki etkinliğini belirlemek için daha pek çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır [40, 45].

2.2.6. Vitamin D Eksikliği

Tanımı

Vitamin D birçok değişkenden etkilenen pleiotropik bir hormon olması sebebiyle kas-iskelet sistemi dışındaki etkinliklerini değerlendirmek açısından “eksiklik”, “yetersizlik” ve “yeterlilik” seviyelerini tanımlayan tartışmalar halen devam etmektedir. Bir rehberde plazma vitamin D düzeylerinin kas iskelet sistemi sağlığı için 40 nmol/L (16 ng/mL), normal sağlıklı bireyler için ise 50 nmol/L (20 ng/mL) sınırlarının üstünde olmasının yeterli olduğu bildirilmektedir. Vitamin D düzeyleri: 30 nmol/L (12 ng/mL) altında ise eksiklik, 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL) arasında ise yetersizlik, 50 nmol/L (20ng/mL) üzerinde ise yeterli olarak tanımlamaktadır [44]. Başka bir klinik rehberde ise, serum 25(OH)D'nin, 50 nmol/L (20 ng/mL) altındaki değerlerini eksiklik olarak tanımlarken, kalsiyum kemik ve kas metabolizmasının sağlığını en iyi koşullara getirebilmek için yeterli vitamin D seviyesinin 75 nmol/L (30ng/mL)'nin üzerinde olması gerektiğini bildirmektedir [44]. Ancak her iki rehber serum 25(OH)D seviyelerinin 50-120 nmol/L (20-48 ng/mL) olmasının iskelet dışı sistemlerin klinik sonuçlarını iyileştirdiğini raporlamışlardır [44]. Bu sonuçlar genel olarak etkin sağlıklı kas iskelet sistemi görevleri için belirlenmiş düzeylerdir, üstelik beraberindeki hastalıklar ve hastanın

mevcut durumunun bu düzeyleri nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu nedenle günümüzde vitamin D eksikliğinin tanı ve takibinde kullanılan sınıflama yetersiz ya da yanlış olabilir. Yanlış sınıflandırma, eksik olmayan hastalara gereksiz vitamin D tedavisi verilmesi, eksik hastalara ise tedavi verilememesi ile sonuçlanabilir [9]. Yetersiz tedavi mevcut hastalığın devam etmesine neden olurken, vitamin D düzeyi yeterli olan kişilerin aldığı fazla tedavi de her ne kadar toksikasyon sınırı oldukça yüksek olsa da hiperkalsemi gibi klinik bulgulara neden olabilir [21]. Toplumda vitamin D taramasından kimlerin yararlanacağı da yine tartışılan konular arasındadır. Klinik uygulama rehberleri yalnızca osteoporoz, kronik böbrek hastalığı, malabsorpsiyon sendromları gibi risk altında olan hastalara tarama yapılmasını önermektedir [3, 9, 48]. Mevcut rehberlerde kritik hastalardaki vitamin D düzeyinin ne olması gerektiği ile ilgili bir bilgi yer almamaktadır.

Vitamin D deri ve/veya lenf dokusu ile venöz sisteme alındıktan sonra, hızlıca karaciğer tarafından birkaç saat içinde temizlenmekte ve hidrosillenerek tekrar dolaşıma katılmaktadır. Renal ve ekstrarenal hücrelerde de ikinci bir hidrosilasyona uğrayarak aktif formuna dönüşür ve bu aktif metaboliti de yine plazmaya salınır. Her iki vitamin D metabolitinin de VDBP ile albümine bağlı ve serbest halde dolaşan formları mevcuttur. Vitamin D tanı, takibi ve tedavisi sırasında hangi metabolitin hangi formunun plazma düzeyinin kullanılmasının etkin olacağı da yine bir diğer tartışma konusudur. [44]. Total serum 25(OH)D düzeyleri ile alım miktarı arasındaki korelasyonu etkileyen birtakım faktörler vardır. Bunlar; hidrofobik olan vitamin D'nin lipoprotein lipaz bulunan dokular tarafından bilinmeyen bir miktarda alınıp, depolanıp ve yine bilinmeyen mekanizmalarla tekrar plazmaya salınması, ekstrasellüler volüm durumu, VDBP miktarı, reseptör afinitesi, yarı ömründeki varyasyonlar, genetik farklılıklar ve spesifik hastalıkların seyri ile olan ilişkisi gibi faktörlerdir. Ancak bu sorunların büyük bir kısmı ve/veya daha fazlası vitamin D'nin diğer formlarını da etkilemektedir [44]. Fizyolojik cevabından sorumlu olan 1,25(OH)₂D'nin plazma düzeylerinin, vücuda alınan vitamin D ile direkt ilişkili olan homeostatik mekanizmalarla (PTH gibi) değişmesi, serum 25(OH)D seviyelerinin, 1,25(OH)₂D konsantrasyonlarından 1000 kat fazla olması, 1,25(OH)₂D'nin plazmadaki yarı ömrü 4 saat iken, 25(OH)D'nin 2-3 hafta olması, serbest ve biyoyararlanımı yüksek (serbest ve albümine bağlı miktarın toplamı) vitamin D seviyesini hesaplayabilmek için birçok laboratuvar

ölçülemeyen veya çok geç sonuç veren serum VDBP düzeylerinin bilinmesi gibi nedenler, total plazma 25(OH)D düzeyini daha değerli bir belirteç yapmaktadır. Sonuç olarak, yağ, kas ve karaciğer dokusundaki miktarı ölçülebileceği ve genetik ile genetik olmayan değişkenlerin durumu netleşene kadar, vücuda alım miktarını gösterebilecek en iyi vitamin D metabolitinin total serum 25(OH)D düzeyi olduğu bildirilmektedir ve birçok klinik otorite de bunu kabul etmiştir [21, 44, 49]. Ancak bu belirtecin kullanımının klinik sonuçlara etkisi net değildir [44] ve total serum 25(OH)D ile ilgili bir sorun ise inflamasyona neden olan hastalıklarda görülen düşük düzeylerinin mevcut durumun, bir nedeni değil de sonucu olabileceğidir.

Vitamin D düzeyine bakılırken günün belirli bir saatine uyulması gerekmektedir. Çünkü diğer bazı hormonlar gibi vitamin D'nin de sirkadiyen ritm gösterdiği bildirilmiştir [50]. Yapılan bir çalışmada, tüm gruplarda toplam serum 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D, VDBP ve albümin düzeylerinin gece daha düşük, gündüz daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir [36]. Takipler sırasında kullanılan vitamin D formunun ve düzeyinin, hangi hastalıklarda ne kadar etkin olduğu henüz netleşmemiştir. Ayrıca vitamin D'nin sirkadiyen ritim nedeniyle günün aynı saatlerinde alınmaya özen gösterilmesi karışıklığı daha da artırmamak için önemlidir.

Prevalansı

ABD, Kanada ve Avrupa'daki vitamin D eksikliği prevalansının %20-100 arasında değiştiği bildirilmektedir [9]. Birleşik Krallık verileri ise normal toplumda vitamin D eksikliği prevalansının yaz aylarında %25 civarında iken kış aylarında %40 civarlarına yükseldiğini, aynı toplumun yoğun bakım hastalarındaki prevalansının ise %60-100 arasında değişmekte olduğunu bildirmektedir [51]. Başka bir çalışma vitamin D eksikliğinin kritik hastalarda %26-82 aralığında seyretmekte olduğunu raporlarken [19], farklı bir araştırmada ise %70'i aştığı şeklinde ifade edilmektedir [16]. Vitamin D eksikliğinin normal popülasyona göre yoğun bakım hastalarında görülen bu yüksek prevalansının yoğun bakıma yatışın bir nedeni mi ya da kritik hastalığın kendisinin, yapılan girişimsel işlemlerin ve/veya tedavisinin bir sonucu mu olduğu henüz netleşmemiştir [35]. Türkiye'de Çukurova'da hastaneye herhangi bir sebeple gelmiş hastaların dahil olduğu retrospektif bir çalışmada vitamin D eksikliği prevalansı %24.65 olarak bulunmuştur [52]. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki normal popülasyonun dahil olduğu başka bir araştırmada ise vitamin

D eksikliği prevalansı %52-77 olarak tespit edilmiştir. Tüm Türkiye'deki vitamin D eksikliği prevalansının ise %29-90 arasında değiştiği söylenmektedir [53]. Ülkemizde yoğun bakım hastaları ile ilgili veriler yetersizdir. Vitamin D eksikliği prevalansı; coğrafi şartlara, çevresel koşullara ve kişiye ait faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Araştırmalara dahil edilen toplulukların özelliklerinin birbirlerinden farklı oluşu ve birçok faktörden etkilenmeleri, kullanılan değişik laboratuvar yöntemleri nedeniyle özellikle YBÜ'deki çalışmaların prevalansı birbirleriyle uyumsuz ve geniş bir aralıkta seyretmektedir.

Risk faktörleri

Yağ malabsorbsiyon sendromu olan hastalar, yağda çözünür vitamin D'yi absorbe edemezken, nefrotik sendromlu hastalar da vitamin D'yi ve VDBP'yi idrarla kaybetmektedirler [44]. Kronik granulomatöz hastalıklar, bazı lenfomalar ve primer hiperparatioidizm ise 25(OH)D'nin metabolizmasını arttırmaktadırlar [5]. VKİ'nin 30kg/m² üzerinde olması ile vitamin D düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmaktadır [42]. Vitamin D eksikliği açısından yüksek riskli durumlar; ileri yaş, genetik faktörler, geleneksel olarak kapalı giyinmek, kapalı ortamda yaşamak, fiziksel inaktivite, sigara, hava kirliliği, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, antikonvülzanlar ve glukokortikoidler gibi vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımınıdır [44].

2.2.7. Vitamin D Tedavisi

Enteral yolla vitamin D preparatı alımı en çok kullanılan vitamin D eksikliği tedavi yöntemidir, diğer tedavi yöntemleri ise vitamin D ile zenginleştirilmiş besin alımı ve UVB maruziyetidir. Ancak güneş ışığı maruziyeti ya da vitamin D ile zenginleştirilmiş gıda takviyelerinin kullanımı, standartlaştırılmamış olması, yayınlanmış sonuçlarla karşılaştırılmasının zorlaşması, toksikasyon riski nedeniyle önerilmemektedir [54]. Genellikle kullanılan erişilebilen preparat formları vitamin D₃(kolekalsiferol), ve vitamin D₂ (ergokalsiferol)'dir [21].

2014'te çıkan ve daha sonra 2018'de yeniden düzenlenen klinik bir rehberde (NICE) özellikle; gebe ve emziren kadınların, 4 yaş altı çocukların, 65 yaş üstü erişkinlerin, kültürel nedenler ya da başka bir sebepten dolayı uzun süre güneş ışığı

alamayan kişilerin, cilt rengi koyu olanların risk altında olduklarını belirterek, bu grupların spesifik olarak değerlendirilmesi gerektiğini savunmuş, takip ve tedavisi için çeşitli önerilerde bulunmuştur. Bu öneriler vitamin D takviyelerine erişimi kolaylaştırmak, takviye verilen kişilerin izlemi, toplumun ve doktorların vitamin D uygulamaları ile ilgili bilgi sahibi haline getirilmeleri gibi kurallardır [55]. Risk grubunda olmayan kişiler için erken tanı ve tedavinin sonuçları iyileştireceği konusunda kanıtlar yetersizdir ve vitamin D eksikliğinin takip ve tedavisinin genel popülasyonda semptomatik olanlarda yapılması önerilmektedir [3, 9].

Klinik bir rehberde 18-70 yaş arasındaki kişilere 600 IU/gün, 71 yaş ve üzerindeki yetişkinler için ise 800 IU/gün vitamin D alımı önerilmiştir. Aynı raporda hiperkalsemi ve toksisite düzeyi temel alarak oluşturulan bir tolere edilebilir üst sınır belirlenmiş ve 19 yaşından büyükler için 4000 IU/gün olarak belirtilmiştir [44]. Ayrıca bu önerilen miktar, vitamin D'nin kas iskelet sistemine olan etkisine dayanmaktadır. Kardiyovasküler, immün sistem gibi sağkalım için oldukça önemli olan diğer dokularda yeterlilik seviyesinin henüz belirlenemediği vurgulanmıştır [48].

Amerika Endokrin Birliği'nin 2011'de yayınladığı klinik rehberde kas-iskelet sistemi sağlığını en üst düzeye çıkarmak için 19-70 yaş arası yetişkinlerin en az 600 IU/gün vitamin D alımı önerilmekle birlikte 70 yaş üzerindeki kişilerin en az 800 IU/gün vitamin D alımını önerilmektedir [9]. Vitamin D eksikliği tespit edilmiş 18 yaş üstü tüm erişkinler için önerilen tedavi, 8 hafta boyunca haftada bir defa 50.000 IU ya da günlük 6000 IU dozda alınması, ardından vitamin D seviyeleri yeterlilik düzeyine ulaştıktan sonra 1500-2000 IU/gün idamedir. Obez, malabsorbsiyon sendromu olan ve vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçları (rifampin, kortikosteroidler) kullanan hastalarda yüksek doz vitamin D takviyesi (2 ya da 3 kat daha yüksek doz 6000-10000 IU/gün) sonrası 3000-6000 IU/gün dozunda idame verilmesi önerilmektedir. Ciddi eksikliklerde kullanılacak üst sınır miktarı ise 10.000 IU/gün dozunda vitamin D takviyesi olarak belirlenmiştir [9].

Vitamin D, tüm vitaminler içinde en toksik olandır. Doz aşımı baş dönmesi, baş ağrısı, ishal, ve hiperkalsemi gibi birçok ciddi belirti ve bulgular verir. Ayrıca kalp, böbrek gibi birçok dokuda da kalsiyum depolanmasına yol açar [45]. Ancak çalışmalarda genel olarak vitamin D'nin hiperkalsemi, böbrek taşı ve gastrointestinal

semptomlar gibi yan etkilerinde önemli bir artış raporlanmamıştır [3]. Vitamin D'nin kalsiyum ile birlikte takviyesinin böbrek taşı riskinde artışa neden olduğu bulunmuş, tek başına ise böyle bir risk taşımadığı belirtilmiştir [21]. Vitamin D preparatı takviyesinin çok yüksek dozlarının bile toksikasyon düzeyine ulaşmasının zor olacağı bildirilmektedir. Vitamin D'nin ölümcül dozunun (LD₅₀) 840.000 IU/kg olduğu tahmin edilmektedir [54]. Ancak lipid çözünürlüğü, vitamin D'nin karaciğerde, kasta ve yağ dokusunda depolanması ve serum vitamin D seviyelerinin bu depolanmış miktarı yansıtmamaları nedeniyle, hiperkalsemi ve/veya hiperkalsiüri gibi vitamin D toksikasyon bulguları, dışarıdan verilen vitamin D takviyesi durdurulmasına rağmen aylarca devam edebilir. Serum kalsiyum seviyeleri normale dönse bile, üriner kalsiyum atılımındaki anormallik ve serum 25(OH)D seviyelerinin yüksekliğinin devam ettiği gösterilmiştir [54]. Esas korkulan ise uzun süre, yüksek düzeyde vitamin D takviyesi almış hastalarda bu ölçülemeyen ve salınımına hakim olunamayan birikmiş vitamin D'nin yükselttiği serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinin böbrek ve vasküler yapılar gibi organlarda birikmesi ve mevcut aterom plaklarını artırmasıdır [54].

2.2.8. Yoğun Bakım Ünitesi'nde Vitamin D Eksikliği

2009'da Lee ve ark.'nın [56] yayınladıkları rapor ile vitamin D eksikliğinin sağkalıma olan etkisi ile ilgili araştırmalar artmıştır. Bunların arasında düşük vitamin D seviyelerinin yüksek mortalite ile yakından ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma [4, 16, 57] mevcutken, vitamin D'nin mortalite için bir belirteç olmadığı [17] sonucuna ulaşan çalışmalar da bulunmaktaydı. Sonraki araştırmalar ise yoğun bakım kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve akut böbrek yetmezliği gelişimi gibi daha spesifik olgularla yapılırken [1, 15, 35] gözlemsel çalışmalarda vitamin D ve sepsis arasındaki korelasyon oldukça dikkat çekiciydi [1, 4, 15, 58]. Yoğun bakımda yatan hastaların spesifik özellikleri ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişki henüz netleşmemişken, vitamin D'nin ucuz kolay erişilebilir ve güvenilir bir preparat olması nedeniyle klinisyenler bu hasta grubunda nütisyonel terapötik olarak kullanımının etkilerini ortaya çıkarmayı amaçlayan çalışmalar yapmaya başlamıştır [23, 59-61]. Halen randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalar devam ederken bir yandan da vitamin D'nin etkileri hücresel düzeyde in vitro, genomik çalışmalar ile incelenmektedir. Amrein K ve ark.'nın 2014'te 492 hastayla yüksek doz vitamin D

takviyesi uygulayarak yaptıkları çok merkezli çalışma bunların en geniş ve kapsamlılarından, placebo ile karşılaştırıldığında hastane kalış süresi, mortalitesi ve 6 aylık mortalitede yüksek doz vitamin D takviyesi uygulamasında fark bulunamamıştır [23].

Sepsis, ciddi enfeksiyonların komplike hale geldiği klinik bir durumdur, Patojenlerin esas etki ettiği odak noktalardan uzak dokularda meydana gelen vazodilatasyon, lökositoz, artmış vasküler geçirgenlik gibi inflamasyon belirtileri ile karakterizedir [60]. Sepsisin başlangıcı ve seyri hakkındaki teori inflamatuvar yanıtların düzensizliğine odaklanmış olup proinflamatuvar mediyatörlerin büyük ve kontrolsüz salınımının, yaygın doku hasarına yol açan olaylar zincirini başlattığı düşünülmektedir [60]. Vitamin D eksikliği olan kritik hastalarda strese akut yanıtta özellikle TNF- α ve IL-6 başta olmak üzere, proinflamatuvar sitokinlerin yatış süresi boyunca yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Bunlara CRP ve PCT yüksekliği de eşlik etmektedir. Uzayan hipersitokinemi organ bozukluğuna, tedavi edilmemiş vitamin D yetmezliğinin devam ettiği sürecin sonu ise çoklu organ yetmezliğine ilerleyebileceği düşünülmektedir. Hipersitokineminin, vitamin D sayesinde baskılanması kritik hastalarda önemli bir morbidite olan sepsisin oluşum sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir [56]. Kazanılmış immünitedeki baskılayıcı rolünün aksine, vitamin D, doğal bağışıklık sisteminin de güçlü bir aktivatörüdür ve patojen invazyonuna karşı doğal savunma mekanizmalarının düzenleyicisidir [60]. Antimikrobiyal peptidler; patojenleri ya doğrudan ya kemokin üretimini teşvik ederek ya da kemokin gibi davranarak öldürürler [62]. İn vitro çalışmalarda antimikrobiyal peptidlerden özellikle katelisidin ve defensinin, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve vankomisine dirençli enterokoklar gibi çeşitli patojenlere karşı aktif olduğu gösterilmiştir [12]. Vitamin D'nin *Mycobacterium tuberculosis*'e verilen makrofaj yanıtında, *Pseudomonas aeruginosa* biyofilmlerinin bozulmasında, *Candida albicans*'a monosit cevabında fagositoz ve reaktif oksijen türlerinin teşvik edilip ve enfeksiyon bölgelerine diğer bağışıklık hücrelerinin kemotaksisi gibi doğrudan ya da antimikrobiyal peptid üretimi gibi dolaylı yollarla bakterisidal etki gösterdiği bildirilmektedir [63]. İki bin on iki yılında yayınlanan bir çalışma, vitamin D eksikliğinin *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [19].

Yoğun bakım ünitesinde vitamin D düzeyinin belirlenmesi

Vitamin D'nin metabolitlerinin dolaşımında büyük bir kısmı VDBP ve albümin gibi taşıyıcı proteinlere bağlı halde bulunmaktadır. Vitamin D'nin serbest fraksiyonu ve belirlenemeyen çeşitli dokularda depo olarak bulunan bir miktarı daha mevcuttur. Kritik hastalarda damar permeabilitesinde artış, sıvı tedavisi sonrası hemodilüzyon gelişimi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma sıkça karşılaşılan problemlerdendir. Bu nedenlerden dolayı araştırmacılar kritik hastalarda vitamin D'nin hangi metabolitinin kullanılacağı konusunda net bir sonuca ulaşamamıştır. Kritik hastalarda vitamin D'ye karşı artmış doku talebi olduğu düşünülmektedir ve bu talebi karşılayacak etkin vitamin D seviyesi belirlenememiştir. Klinik rehberler de belirtilen sınır değerler, kas-iskelet sistemi sağlığı için önerilmiştir ve vitamin D'nin immün fonksiyonları için gerekli 25(OH)D düzeyleri bilinmemektedir. Çalışmalar ise genellikle in vitro ortamda yapılmaktadır ve kritik hastalardaki immün sistem patolojisini net olarak yansıtamadığı düşünülmektedir. YBÜ'de vitamin D eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalarda da genellikle yoğun bakım hastaları dışındaki hastalar için hazırlanmış rehberlerin önerdiği değerler baz alınmıştır [16, 23, 64, 65].

Yoğun bakım ünitesinde vitamin D tedavisi

YBÜ'deki kritik hastalara enteral ve parenteral nütrisyon rejimleri içerisinde 100-300 IU/gün miktarında vitamin D standart olarak verilmektedir. Verilen bu miktarlar Amerikan Endokrin Derneği'nin 50 yaş üzerindeki normal sağlıklı bireylerin kas iskelet sistemi sağlığını en yüksek düzeyde tutabilmesi için en az 600-800 IU vitamin D miktarı önerisi ile karşılaştırıldığında, kritik hastaların ihtiyaçlarını giderecek düzeyin çok altında kaldığı görülmektedir [13]. Özellikle inflamatuvar bozukluklar ve immobillite nedeniyle güneş görmeyen YBÜ'lerde kalan hastaların mevcut vitamin D depolarını da tüketmesinden dolayı kritik hastalarda vitamin D gerekliliğinin arttığı düşünülmektedir. Ancak klinik rehberlerdeki tavsiyeler henüz toplumdaki belli yaş ve risk grubundaki bireylere önerilen dozlardan öteye geçememiştir. Amerikan Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği (ASPEN) / Yoğun Bakım Derneği (SCCM) klinik rehberlerinde sadece bariatrik cerrahi öyküsü olan hastalar için günlük vitamin D alımını önermekte, diğer hastaların takviyesine gerek olmadığını söylemektedirler [66]. Kritik hastalara verilecek optimal doz henüz

netleşmemiş olsa da ES tarafından günlük 10,000 IU doza kadar verilebileceği açıklanmıştır [9]. Vitamin D seviyesi düşük kritik hastalarda terapötik nütrisyonel vitamin D takviyesinin klinik sonuçlara etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar gereç ve yöntem karmaşası yaşamayı, hasta sayısının, dozun ya da araştırma süresinin yetersizliği nedeniyle kısıtlıdır ve bu konuda yapılacak geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2012’de ciddi sepsis ve septik şoktaki 30 hastanın üç gruba ayrıldığı bir çalışmada ilk gruba plasebo uygulanırken, ikinci gruba ve üçüncü gruba sırasıyla tek doz bolus 200.000 IU, 400.000 IU dozunda vitamin D takviyesi verildiği çalışmada mortalite oranlarında fark bulunamamıştır [75]. YBÜ’de yapılan bir diğer çalışmada 50.000 IU ergokalsiferol enteral yoldan haftada bir, haftada iki ve haftada üç olacak şekilde uygulanmış ve haftalık takipler ile hastaların serum düzeyleri kontrol edilmiştir. Sonuç olarak haftada üç defa 50.000 IU vitamin D takviyesi alan hasta grubunun vitamin D seviyelerinin daha kısa sürede normal değerlere yükseldiği gösterilmiştir [86]. Amrein K. ve ark. tarafından yoğun bakımdaki kritik hastalara enteral yoldan 400 IU/gün ile 4000 IU/gün dozlarında vitamin D takviyesi uygulanarak yapılan pilot çalışmalarda kısıtlı zamanda bu miktarın vitamin D seviyelerini yükseltmeye yetmediği bildirilmiş ve 2014 yılında yeni bir araştırma yayınlamıştır. Bu çalışmada: YBÜ yatışı sonrası serum vitamin D seviyesi düşük olduğu tespit edilen 492 hasta iki gruba ayrılıp bir gruba enteral yolla 540.000 IU dozunda bolus ve 5 ay boyunca enteral yolla ayda bir defa 90.000 IU dozunda idame vitamin D takviyesi diğer gruba plasebo verilmiştir. Hastane kalış süresi, mortalite ve 6 aylık mortalitede fark yoktur [23]. Kütüphane veritabanlarınının 2016 temmuz ayına kadar taranarak hazırlandığı meta-analize toplamda 602 kişi dahil edilmiş, vitamin D takviyesinin veritabanları mortalite ve yoğun bakımda kalış sürelerine olan etkisi incelenmiştir. Birincil sonuç vitamin D ile mortalite arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadığı, ikincil olarak ise hastane kalış süresi kısalırken YBÜ kalış süresinin değişmediği şeklindedir [85]. Yoğun bakım kliniğinde 2021 yılında bitmesi planlanan VIOLET (NCT03096314) ve VITDALIZE (NCT03188796) çalışmaları vitamin D’nin tanı ve tedavisinin klinik gidişata etkilerini araştırmak için yapılmaktadırlar [64, 67]. Sonuç olarak vitamin D eksikliği ile kritik hastalığın klinik gidişata ve sepsis gelişimine etkinliği büyük derecede kabul edilirken, henüz vitamin D takviyesinin sağkalıma olan iyileştirici etkilerini gösteren bir çalışmaya literatürde

rastlanmamıştır. Sonuç olarak YBÜ'lerdeki vitamin D alımı klinisyenlerin kendi tecrübeleri doğrultusunda ticari peraparatlar ile sağlanmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi etik kurul onayı (19.04.2017 tarih ve 696 sayılı kurul kararı) alındıktan sonra, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 20 yataklı karma tip 3. Basamak Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde, 12 ay süre ile prospektif randomize kontrollü olarak yapıldı. Çalışmaya 18 yaş üstünde olan ve yoğun bakımda 24 saatten uzun kalacağı düşünülen tüm erişkin yoğun bakım hastaları dahil edilmiştir, yatışında sarkoidoz, lenfoma, multiplemyelom ya da kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan ve diyalize giren, karaciğer yetmezliği olduğu bilinen, hiperkalsemisi (serum kalsiyum >10mg/dL) ya da hiperkalsemi gelişme riski olan metastatik kanser hastalığı ya da primer hiperparatiroidi tanısı almış, öyküsünde kortikosteroid, bifosfonat, kalsiyum, östrojen kullanımı olan hastalar ile gebe veya postpartum dönemdeki hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ)), hastane yatış öncesi fiziksel kapasite, yaşam tarzı, DeyoCharlson Komorbidite İndeksi, hastane ve YBÜ yatış tarihleri, nedenleri ve nereden YBÜ'ye yattıkları, YBÜ yatışlarında Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme II (APACHE II) ve Ardışık Organ Yetmezlik Değerlendirme (SOFA) skorları, Glasgow Koma Skalası (GKS) ve takiplerindeki maksimum SOFA skorları YBÜ'ye yatışında ve takipleri sırasındaki MV gereksinimleri, yatışında ve takiplerinde sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği (MODS) ve akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişme sıklığı ve süresi, renalreplasman tedavisi (RRT) ihtiyaçları, YBÜ ve hastane klinik sonuçları ile çıkış tarihleri hastaların tıbbi dosyalarından ve elektronik kayıtlarından çalışma takip formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ilk 24 saatinde yoğun bakımda rutin olarak gönderilen laboratuvar değerlerinden total kalsiyum (Ca^{+2}) İyonize Ca^{+2} , 25(OH)D, parathormon (PTH), c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat, glukoz, üre, kreatinin, magnezyum (Mg), fosfor (P), albümin, prealbümin, alaninaminotransaminaz (ALT), aspartataminotransferaz (AST), beyaz küre (WBC), nötrofil, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit değerleri ve aynı zamanda

hastanın gelişinde ve takiplerindeki tüm kültür sonuçları hastane bilgi işletim sisteminden kaydedildi.

YBÜ'deki kritik hastaların ilk 24 saatinde 25(OH)D düzeyleri bakıldı. Amerikan Endokrinoloji Birliği'nin (ES) rehberindeki (<10 ng/mL ciddi eksiklik, 11ng/mL-20ng/mL arasında eksiklik, 21ng/mL-30ng/mL vitamin D yetersizliği) vitamin D düzeyi sınıflandırması temel alınarak hastalar sınıflandırıldı. Vitamin D düzeyi düşük olan hastalar randomize olarak seçildi ve bir gruba (Grup A: Tek doz) 300.000 IU kolekalsiferol (vitamin D₃ ampul, Deva Holding A.Ş., İstanbul) oral veya beslenme sondasında enteral yolla, diğer gruba (Grup B: İdame) 300.000 IU kolekalsiferol (vitamin D₃ ampul, Deva Holding A.Ş., İstanbul) oral veya beslenme sondasından enteral yolla verildikten sonra günlük 2000 IU enteral yolla kolekalsiferol (DEVİT-3 damla, Deva Holding A.Ş., İstanbul) idame tedavi olarak verildi. Üçüncü grup ise kontrol grubu olarak planlandı.

Kolekalsiferol tedavisinin başlangıç tarihinden 8 gün sonra 25(OH)D ve PTH seviyeleri kontrol edildi ve rutinde bakılan laboratuvar değerleri total Ca⁺² iyonize Ca⁺², CRP, PCT, laktat, glukoz, üre, kreatinin, Mg, P, albümin, prealbümin, ALT, AST, WBC, Hb, Htc, nötrofil, trombosit değerleri bu günlerde hastane bilgi işletim sisteminden kaydedildi. Hastaların alınan kültürlerindeki etkenleri tarih ve sayılarıyla kaydedildi.

Hastalar vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplar, PTH düzeyi normal ve yüksek olan gruplar, vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan ve tedavi almayan gruplar, vitamin D düzeyi düşük olup iki farklı tedavi alan gruplar şeklinde belirlendi ve grupların yatışındaki, takiplerindeki ve sonuçlarındaki klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. PTH ve vitamin D'nin kritik hastaların klinik prognozlarına olan etkileri araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için

ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler için ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi.

Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunduğu durumlarda post-hoc Tukey HSD veya Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edildi.

Gruplar içerisinde vitamin D ve PTH düzeyleri açısından bazal ile 7.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Wilcoxon İşaret testi ile değerlendirildi.

Gruplar içerisinde izlem zamanları arasında laboratuvar ölçümlerine ilişkin ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Wilks'in Lambda testi kullanılarak Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi ile değerlendirildi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı laboratuvar ölçümleri yönünden gruplar içerisinde izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı ise Friedman testiyle ile incelendi.

Wilks'in Lambda veya Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunduğu durumlarda Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi veya Wilcoxon İşaret testi kullanılarak farka neden olan izlem zaman(lar)ı tespit edildi.

2x2'lik çapraz tablolarda beklenen frekansın 5'in altında olduğu durumda Fisher'in Kesin Sonuçlu Olasılık testi, beklenen frekansın 5-25 arasında olması halinde Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi, 25'ten büyük olması durumunda ise Pearson'un Ki-Kare testi kullanılarak kategorik veriler değerlendirildi. RxC çapraz tablolarında ise beklenen frekansın 5'in altında olduğu durumunda Olabilirlik Oran

testi kullanılırken aksi durumlarda söz konusu veriler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için mevcut çalışmada Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

Aşağıda çalışma verilerinin kaydedildiği Hasta Takip Formu yer almaktadır.

Yoğun Bakıma Kabulünde Vitamin D Eksikliği Olan Kritik Hastalarda Tek Doz ve İdame Kolekalsiferol Tedavisinin Enfeksiyon ve Mortalite ile İlişkilerinin İncelenmesi

Hasta Ad, Soyad; Hastane Yatış Tarihi;
Protokol No; Hastane Yatış Tanısı;
Yaş; Hastane Yatış Nedeni;
Cinsiyet; YBÜ Öncesi Yatış Süresi;
Kilo; Boy; BMI; YBÜ Yatış Tarihi;
APACHE-II; GKS; YBÜ Yatış Tanısı;
SOFA; SOFamax; YBÜ Yatış Yeri (Acil/Servis/Postop/Başka Hastane);
Mekanik ventilasyon durumu; IMV NIMV İhtiyaç Yok
Cerrahi(Acil/Elektif/Tipi) Medikal; Travma(Tipi);
YBÜ Yatış Nedeni;
Sigara/Alkol Kullanımı/miktarı; Yatışında Sepsis/Septik Şok/MOF Tanısı;
E H E H
Aktivitesi(Mobil/İmmobil/Ev İçi Hareket/Normal); Giyim Tarzı(Geleneksel/Modern);
Komorbidite (Deyo Charlson Komorbidite İndeksi); Kullandığı İlaçlar (Kronik Medikasyon);

Takip Sırasında

Mekanik Ventilasyon İhtiyacı; Sepsis/Septik Şok/MOF gelişti mi;
IMV; E H Süre; E H Süre;
NIMV; E H Süre; Trakeostomi Açıldı mı; E H
ABY Gelişimi; RRT Uygulandı mı;
E H Süre; E H Süre;
Vitamin D Tedavisi ; E H Grup;
Aldığı Tarih; Miktar; Süre;
Yoğun Bakım Klinik Sonuç; Hastane Klinik Sonuç;
Yoğun Bakım Çıkış Tarihi; Hastane Çıkış Tarihi;

	Bazal	0.Gün (Tedavi Başlangıç)	1.Gün	3.Gün	7.Gün	14.Gün
Tarih						
25(OH)D ₃		X	X	X		
PTH		X	X	X		
Total Ca						
Düzeltilmiş Ca						
İyonize Ca						
CRP						
PCT						
Glukoz						
Üre						
Kreatinin						
Mg						
P						
Albümin						
AST/ALT						
Wbc						
Nötrofil						
Hb/Htc						
Trombosit						
Vazopressör Kullanımı						
Beslenme/kcal						
Prealbümin						

Tarih	Etken	Odak
Geliş Kültürü		

4. BULGULAR

2016 Aralık ile 2017 Aralık süresince toplamda çalışmaya 316 hasta alınmış olup, bu hastaların 106'sı YBÜ'de 24 saatten uzun kalmadığı, kronik böbrek yetmezliği ve ciddi karaciğer yetmezliği, metastatik kanser hastalığı, primer hiperparatiroidisi olduğu ve vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaç kullanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Araştırmaya dahil edilen kritik hasta sayısı toplamda 210'dur. Bu hastalar vitamin D düzeylerine göre vitamin D düzeyi normal olan grup (Grup vitDN) (n=25; %11.9) ve vitamin D düzeyi düşük olan grup (Grup vitDD) (n=185; %88.09) olarak iki gruba ayrılmıştır. Vitamin D düzeyi düşük olan 185 hastanın 73 (% 39.45)'üne vitamin D takviyesi verilmiştir. 112 (% 60.55'i) hastaya ise tedavi verilmemiştir.

Hastaların demografik verilerinin incelendiği Tablo 1.1.'de vitamin D düzeyi normal olan olguların yaş ortalaması 62.0 ± 22.7 , vitamin D düzeyi düşük olan hastaların yaş ortalaması ise 67.4 ± 19.5 olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Grupların kadın-erkek dağılımı, ortalama vücut ağırlığı, boy uzunluğu, VKİ yönünden karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Gruplar sigara ve alkol kullanımı, Deyo Charlson indeksleri açısından incelendiğinde vitamin D düzeyi normal olan grup ile düşük olan grup arasında fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Bu iki grubun yoğun bakıma yatışlarından önceki günlük aktiviteleri ve giyim tarzları karşılaştırıldığında anlamlı farka yoktur ($p > 0.05$).

Tablo 1.1. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların demografik özellikleri

	Grup vitDN (n=25)	Grup vitDD (n=185)	p-değeri
Yaş (yıl)	62±22.7	67.4±19.5	0.208†
Cinsiyet			0.239‡
<i>Erkek</i>	9 (36)	94 (50.8)	
<i>Kadın</i>	16 (64)	91 (49.2)	
Vücut ağırlığı (kg)	75.9±16.9	77.1±13.8	0.681†
Boy uzunluğu (m)	1.60±0.10	1.61±0.09	0.535†
VKİ (kg/m²)	29.5±6.2	29.7±5.6	0.881†
Sigara öyküsü	10 (40.0)	76 (41.1)	0.999‡
Alkol öyküsü	3 (12.0)	19 (10.3)	0.732¶
Deyo Charlson indeksi	3 (0-6)	3 (0-8)	0.945#
Aktivitesi			0.743\$
<i>İmmobil</i>	1 (4)	11 (5.9)	
<i>Ev içi hareket</i>	6 (24)	55 (29.7)	
<i>Normal</i>	18 (72)	119 (64.3)	
Giyim tarzı			0.386‡
<i>Geleneksel</i>	13 (52)	117 (63.2)	
<i>Modern</i>	12 (48)	68 (36.8)	

Kısaltmalar: vitDN = vitamin D düzeyi normal, vitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en düşük en yüksek), ± standart sapma, † Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ¶Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, \$ Pearson'un Ki-Kare testi, # Mann Whitney U testi.

Hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırıldığı Tablo 1.2.'de vitamin D düzeyi normal olan grup ile düşük olan grup arasında yatış sırasında hesaplanan SOFA skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.007) ve hastaların takipleri sırasındaki hesaplanan SOFamax seviyelerinin ortalamaları vitamin D düzeyi düşük olan grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.029). APACHE-II ve GKS skorlamalarının ortalamalarının karşılaştırılmaları arasında fark yoktur (p>0.05). Gruplar arasında YBÜ öncesi yatış süreleri ve YBÜ'nde yatış süreleri ve otalama hastanede kalış süreleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0.05). Vitamin D düzeyi normal ve düşük

olan gruplar arasında yatışında sepsis, septik şok veya MODS görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 1.2.).

Tablo 1.2. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların klinik özellikleri

	Grup vitDN (n=25)	Grup vitDD (n=185)	p-değeri
APACHE-II (0-71)	18 (7-33)	21 (2-46)	0.094†
GKS (3-15)	15 (3-15)	15 (3-15)	0.389†
SOFA (0-24)	3 (0-12)	5 (0-16)	0.007†
SOFamax (0-24)	4 (0-19)	6 (0-22)	0.029†
YB öncesi yatış süresi (gün)	1 (0-37)	2 (0-37)	0.778†
Yatışında			0.412‡
<i>Sepsis</i>	4 (16)	45 (24.3)	
<i>Septik şok</i>	2 (8)	25 (13.5)	
<i>MODS</i>	1 (4)	14 (7.6)	
<i>Yok</i>	18 (72)	101 (54.6)	
YBÜ yatış süresi (gün)	8 (2-156)	8 (2-223)	0.986†
Hastanede yatış süresi (gün)	16 (4-163)	17 (2-253)	0.852†

Kısaltmalar: vitDN = vitamin D düzeyi normal, vitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Veriler: hasta sayısı, gün sayısı, % ortanca (en düşük en yüksek), ±standart sapma, †Mann Whitney U testi, ‡Olabilirlik oran testi.

Tablo 1.3.'te gösterilen vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların YBÜ yatış yeri ve yatış nedenlerinin ve yatışındaki mekanik ventilatör durumlarının karşılaştırılması istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 1.3. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların yatış yeri ve yatış nedenleri ve yatışındaki mekanik ventilatör ihtiyaçlarının değerlendirilmesi

	Grup vitDN (n=25)	Grup vitDD (n=185)	p-değeri
YBÜ yatış yeri			0.511†
<i>Acil Servis</i>	9 (36)	49 (26.5)	
<i>Ameliyathane</i>	13 (52)	93 (50.3)	
<i>Servis</i>	3 (12)	42 (22.7)	
<i>Diğer YBÜ</i>	0 (0)	1 (0.5)	
YBÜ yatış nedeni			
<i>Cerrahi</i>	14 (56)	97 (52.4)	0.903‡
<i>Acil cerrahi</i>	6 (24)	35 (18.9)	0.591¶
<i>Elektif cerrahi</i>	8 (32)	62 (33.5)	0.999‡
<i>Medikal</i>	10 (40)	86 (46.5)	0.691‡
<i>Travma</i>	1 (4)	2 (1.1)	0.318¶
Yatışta MV ihtiyacı			0.624\$
<i>Yok</i>	15 (60)	93 (50.3)	
<i>NIMV</i>	1 (4)	13 (7.0)	
<i>IMV</i>	9 (36)	79 (42.7)	

Kısaltmalar: vitDN = vitamin D düzeyi normal, vitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Veriler: hasta sayısı, %, † Olabilirlik oran testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ¶ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, \$ Pearson'un Ki-Kare testi.

Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplardaki hastaların klinik takip bulguları karşılaştırıldığında (Tablo 1.4.), vitamin D düzeyi düşük olan grupta (GrupvitDD) takipleri sırasında daha sık sepsis, septik şok, MODS geliştiği bulunmuştur (p=0.013). Ayrıca vitamin D düzeyi düşük olan grupta sepsis görülme sıklığı vitamin D düzeyi normal olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.032). Vitamin D düzeyi normal olan grup ile vitamin D düzeyi düşük olan grup arasında takipte septik şok görülme sıklığı ve septik şok süreleri ortalamalarında istatistiksel anlamlı olarak fark görülmedi (p>0.05). Karşılaştırılan iki grup arasında takipte MODS görülme sıklığı açısından fark yokken (p=0.178) MODS tespit edilen olgular içerisinde Vitamin D düzeyi normal olan gruba göre Vitamin D düzeyi düşük olan grupta medyan MODS süresi istatistiksel anlamlı daha düşüktür (p=0.031).

Vitamin D düzeyi normal olan grup ile düşük olan grup arasındaki olguların takipleri sırasında mekanik ventilatör ihtiyaçları, trakeostomi açılma sıklıkları benzer bulundu ($p>0.05$).

Grup vitDN'ye (%16.0) göre GrupvitDD'de (%32.4), ABY gelişme sıklığı rakamsal olarak daha yüksekken istatistiksel olarak benzerdir ($p>0.05$). Bununla birlikte birinci grubun ABY süresi ortalama 17.5 gün iken ABY ile daha sık karşılaşan ikinci grubun ortalama kalış süresi 6 gündür bu sayısal fark istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı ($p=0.149$ ve $p=0.273$). Her iki grubun RRT uygulama sıklığı ve süreleri de benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 1.4.).

Tablo 1.4. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre klinik takip bulguları

	Grup vitDN (n=25)	Grup vitDD (n=185)	p-değeri
MV durumu			0.868†
<i>Yok</i>	12 (48)	74 (40)	
<i>NIMV</i>	1 (4)	12 (6.5)	
<i>IMV</i>	10 (40)	81 (43.8)	
<i>NIMV+IMV</i>	2 (8)	18 (9.7)	
IMV süresi (gün)	7 (1-60)	5 (1-150)	0.748‡
NIMV süresi (gün)	7 (3-10)	3 (1-30)	0.453‡
Sepsis/Septik gelişimi (gün)	şok/MODS 7 (28)	105 (56.8)	0.013¶
Sepsis (gün)			
<i>Gelişimi</i>	5 (20)	83 (44.9)	0.032¶
<i>Süresi</i>	7 (3-18)	4 (1-93)	0.327‡
Septik şok (gün)			
<i>Gelişimi</i>	3 (12)	54 (29.2)	0.115¶
<i>Süresi</i>	12 (3-17)	3 (1-47)	0.078‡
MODS (gün)			
<i>Gelişimi</i>	2 (8)	38 (20.5)	0.178\$
<i>Süresi</i>	6 (6-6)	2 (1-9)	0.031‡
Trakeostomi açılması	3 (12)	10 (5.4)	0.190\$
ABY (gün)			
<i>Gelişimi</i>	4 (16)	60 (32.4)	0.149¶
<i>Süresi</i>	17.5 (2-38)	6 (1-30)	0.273‡
RRT (gün)			
<i>Uygulanması</i>	3 (12)	9 (4.9)	0.159\$
<i>Süresi</i>	15 (1-32)	2 (1-5)	0.282‡

Kısaltmalar: vitDN = vitamin D düzeyi normal, vitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek en düşük), ±standart sapma, † Olabilirlik oran testi, ‡Mann Whitney U testi, ¶Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, \$ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Tablo 1.5.'te grupların YBÜ klinik sonuçları karşılaştırıldığında olguların başka servise devir, başka hastaneye sevk, eve taburculuk, palyatife taburculuk ve mortalite sonuçları açısından vitamin D düzeyi normal olan grup ile vitamin D düzeyi düşük olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da vitamin D düzeyi normal olan grubun başka servise devir oranı (%72.0) vitamin D düzeyi düşük olan gruba göre (%56.8) daha yüksek iken, vitamin D düzeyi normal olan grubun mortalite oranı (%4.0) vitamin D düzeyi düşük olan gruba (%19.5) göre sayısal olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 1.5. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları

	Grup vitDN (n=25)	Grup vitDD (n=185)	p-değeri
Devir	18 (72)	105 (56.8)	0.216†
Başka hastaneye sevk	1 (4)	1 (0.5)	0.224‡
Eve taburcu	3 (12)	35 (18.9)	0.581‡
Exitus	1 (4)	36 (19.5)	0.088‡
Palyatife taburcu	0 (0)	4 (2.2)	0.999‡
Rehabilitasyona sevk	0 (0)	1 (0.5)	0.999‡
Başka servis YBÜ'ne devir	2 (8)	3 (1.6)	0.109‡

Kısaltmalar: vitDN = vitamin D düzeyi normal, vitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Veriler: hasta sayısı, %, † Süreklilik düzeltilmiş Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Vitamin D düzeyi normal olan grup ile Vitamin D düzeyi düşük olan grup arasında sırasıyla; geliş periferik kan, santral kan, idrar ve trakeal aspirat kültürü sonuçlarının pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) (bkz Tablo 1.6.).

Tablo 1.6. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların enfeksiyon odaklarına göre dağılımı

	Grup vitDN (n=25)	Grup vitDD (n=185)	p-değeri
Geliş periferik kan kültürü			0.703†
<i>Negatif</i>	21 (95.5)	151 (89.3)	
<i>Pozitif</i>	1 (4.5)	18 (10.7)	
Geliş santral kan kültürü			0.999†
<i>Negatif</i>	9 (100)	48 (90.6)	
<i>Pozitif</i>	0 (0)	5 (9.4)	
Geliş idrar kültürü			0.999†
<i>Negatif</i>	22 (91.7)	151 (91)	
<i>Pozitif</i>	2 (8.3)	15 (9)	
Geliş trakeal aspirat kültürü			0.999†
<i>Negatif</i>	5 (83.3)	44 (81.5)	
<i>Pozitif</i>	1 (16.7)	10 (18.5)	

Kısaltmalar: vitDN = vitamin D düzeyi normal, vitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Veriler: hasta sayısı, %, † Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ‡ Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare testi.

Tablo 1.7.'de vitamin D düzeyi normal olan gruba, vitamin D düzeyi düşük olan grubun olgularında sırasıyla; gram pozitif, metisilin direçli stafilokok, gram negatif, Candida, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli üreme sıklıklarının karşılaştırılması gösterilmiştir; her iki grup arasında enfeksiyon etkenlerine göre dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 1.7. Vitamin D düzeyi normal ve düşük olan gruplara göre olguların üreyen enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı

	Grup vitDN (n=25)	Grup vitDD (n=185)	p-değeri
Gram pozitif üreme	3 (% 12)	42 (% 22.7)	0.335†
Metisilin dirençli stafilokok	3 (% 12)	24 (% 13)	0.999
Gram negatif üreme	8 (% 32)	63 (% 34.1)	0.999†
Candida	3 (% 12)	32 (% 17.3)	0.775‡
Acinetobacter baumannii	3 (% 12)	29 (% 15.7)	0.774‡
Pseudomonas aeruginosa	2 (% 8)	15 (% 8.1)	0.999‡
Klebsiella pneumoniae	4 (% 16)	28 (% 15.1)	0.999‡
Escherichia coli	4 (% 16)	20 (% 10.8)	0.499‡

Kısaltmalar: vitDN = vitamin D düzeyi normal, vitDD = vitamin D düzeyi düşük. Veriler: hasta sayısı, %; † Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, n=hasta sayısı.

Vitamin D düzeyi normal olan grup ile vitamin D düzeyi düşük olan grubun geliş laboratuvar parametreleri ölçümlerinin sonucunda iki grup arasında istatistiksel anlamlı olarak fark yoktur ($p>0.05$).

Vitamin D düzeyi düşük olan 185 hasta seviyelerine göre 10 ng/mL ve altındaki değerler ciddi eksiklik, 11-20 ng/mL arasındaki değerler eksiklik, 21-30 ng/mL arasındaki değerlere sahip olan hastalar ise yetersizlik grubunda değerlendirilmiştir. Birinci grup yani ciddi eksiklik grubundaki olgu sayısı 113, ikinci grup, eksiklik grubundaki olgu sayısı 45, üçüncü grup ise yetersizlik grubudur ve 27 olgu tarafından oluşturulmaktadır. 30 ng/mL üzerindeki değerler ise yeterli düzey olarak kabul edilmiş ve bu dördüncü gruba da 25 hasta dahil olmuştur.

Tablo 2.1.hastaların vitamin D düzeylerinin belirlenen sınırlar ile ayrıldığı grupların yaş, cinsiyet, VKİ, sigara ve alkol öyküsü, Deyo Charlson indeksi, aktivite durumu ve giyim tarzının karşılaştırılması sonucu istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2.1. Vitamin D düzeylerine göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Ciddi eksiklik (n=113)	Eksiklik (n=45)	Yetersizlik (n=27)	Normal (n=25)	p-değeri
Yaş (yıl)	67.1±19.7	67.5±20.5	68.7±17.6	62.0±22.7	0.634†
Cinsiyet					0.291‡
<i>Erkek</i>	53 (46.9)	26 (57.8)	15 (55.6)	9 (36)	
<i>Kadın</i>	60 (53.1)	19 (42.2)	12 (44.4)	16 (64)	
Vücut ağırlığı (kg)	77.1±13.7	76.3±15.1	78.4±11.9	75.9±16.9	0.917†
Boy uzunluğu (m)	1.61±0.08	1.64±0.10	1.61±0.09	1.60±0.10	0.245†
VKİ (kg/m²)	30.0±5.8	28.5±5.6	30.1±4.6	29.5±6.2	0.484†
Sigara öyküsü	44 (38.9)	18 (40.0)	14 (51.9)	10 (40)	0.673‡
Alkol öyküsü	13 (11.5)	5 (11.1)	1 (3.7)	3 (12)	0.590¶
Deyo Charlson indeksi	3 (0-7)	3 (0-8)	3 (0-6)	3 (0-6)	0.794\$
Aktivitesi					0.977¶
<i>İmmobil</i>	7 (6.2)	2 (4.4)	2 (7.4)	1 (4)	
<i>Ev içi hareket</i>	33 (29.2)	13 (28.9)	9 (33.3)	6 (24)	
<i>Normal</i>	73 (64.6)	30 (66.7)	16 (59.3)	18 (72)	
Giyim tarzı					0.082‡
<i>Geleneksel</i>	78 (69)	22 (48.9)	17 (63)	13 (52)	
<i>Modern</i>	35 (31)	23 (51.1)	10 (37)	12 (48)	

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek-en düşük), ± standart sapma, †Tek-yönlü varyans analizi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi, ¶ Olabilirlik oran testi, \$ Kruskal Wallis testi.

Tablo 2.2.'de Vitamin D düzeylerine göre olguların klinik özellikleri sunulmuştur. Ciddi eksiklik ve eksiklik grubun yatış SOFA skorlamalarının ortalamaları normal olan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p=0.003$ ve $p=0.045$). Diğer grupların birbirleri arasında SOFA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Gruplar arasında APACHE-II, GKS ve SOFamax düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Dört grubun da ortalama YBÜ ve hastane yatış süreleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$). Vitamin D düzeylerine göre ayrılmış gruplar arasında hastaların yatışında sepsis, septik şok veya MODS görülme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0.440$).

Tablo 2.2. Vitamin D düzeylerine göre olguların klinik özellikleri

	Ciddi eksiklik (n=113)	Eksiklik (n=45)	Yetersizlik (n=27)	Normal (n=25)	p-değeri
APACHE-II (0-71)	22 (6-46)	20 (2-41)	20 (5-45)	18 (7-33)	0.210†
GKS (3-15)	15 (3-15)	15 (3-15)	15 (3-15)	15 (3-15)	0.831†
SOFA (0-24)	5 (1-16) ^a	5 (0-12) ^b	4 (0-15)	3 (0-12) ^{a,b}	0.034 †
SOFamax (0-24)	6 (2-20)	6 (0-21)	6 (0-22)	4 (0-19)	0.078†
YB öncesi yatış süresi (gün)	2 (0-371)	1 (0-20)	2 (0-31)	1 (0-37)	0.938†
Yatışında					0.440‡
<i>Sepsis</i>	34 (30.1)	6 (13.3)	5 (18.5)	4 (16)	
<i>Septik şok</i>	15 (13.3)	6 (13.3)	4 (14.8)	2 (8)	
<i>MODS</i>	8 (7.1)	4 (8.9)	2 (7.4)	1 (4)	
<i>Yok</i>	56 (49.6)	29 (64.4)	16 (59.3)	18 (72)	
YBÜ yatış süresi (gün)	8 (2-223)	6 (2-91)	7 (2-41)	8 (2-156)	0.950†
Hastane yatış süresi (gün)	17 (2-253)	17 (3-91)	17 (4-59)	16 (4-163)	0.773†

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (enyüksek-en düşük), †Kruskal Wallis testi, ‡Olabilirlik oran testi, a: Ciddi eksiklik grubu ile normal grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.003$), b: Eksiklik grubu ile normal grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.045$).

Tablo 2.3. Vitamin D düzeylerine göre olguların YBÜ yatış yeri ve yatış nedenlerinin dağılımı, mekanik ventilatör durumları ile ilgili karşılaştırmaları yapılmıştır. Bu verilere göre grupların arasında YBÜ yatış yerlerinin, nedenlerinin ve yatışlarındaki MV ihtiyaçlarının dağılımları istatistiksel olarak benzerdir ($p>0.05$). Yetersizlik grubunda cerrahi yatış nedeninin yüzdesi (%63.0) rakamsal olarak diğer gruplara göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Tablo 2.3. Vitamin D düzeylerine göre olguların YBÜ yatış yeri ve yatış nedenlerinin dağılımı, mekanik ventilatör durumları ve yatışında sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu tanıları

	Ciddi eksiklik (n=113)	Eksiklik (n=45)	Yetersizlik (n=27)	Normal (n=25)	p- değeri
YBÜ yatış yeri					0.667†
<i>Acil servisi</i>	31 (27.4)	11 (24.4)	7 (25.9)	9 (36)	
<i>Ameliyathane</i>	53 (46.9)	23 (51.1)	17 (63.0)	13 (52)	
<i>Servis</i>	28 (24.8)	11 (24.4)	3 (11.1)	3 (12)	
<i>YBÜ</i>	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	
YBÜ yatış nedeni					
<i>Cerrahi</i>	55 (48.7)	24 (53.3)	18 (66.7)	14 (56)	0.397‡
<i>Acil cerrahi</i>	20 (17.7)	8 (17.8)	7 (25.9)	6 (24)	0.717‡
<i>Elektif cerrahi</i>	35 (31)	16 (35.6)	11 (40.7)	8 (32)	0.784‡
<i>Medikal</i>	58 (51.3)	20 (44.4)	8 (29.6)	10 (40)	0.203‡
<i>Travma</i>	0 (0)	1 (2.2)	1 (3.7)	1 (4)	0.179†
Yatışta MV durumu					0.427†
<i>Yok</i>	56 (49.6)	22 (48.9)	15 (55.6)	15 (60)	
<i>NIMV</i>	8 (7.1)	5 (11.1)	0 (0)	1 (4)	
<i>IMV</i>	49 (43.4)	18 (40)	12 (44.4)	9 (36)	

Veriler: hasta sayısı, %, † Olabilirlilik oran testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi.

Tablo 2.4.'de Vitamin D düzeylerine göre olguların klinik takip bulguları sunulmuştur. Normal gruba göre ciddi eksiklik grubunda sepsis, septik şok veya MODS görülme sıklığının daha yüksek olması ($p=0.005$), takipte sepsis, septik şok veya MODS görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmaktadır ($p=0.031$). Diğer grupların birbirleri arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Vitamin D düzeyi derecelerine göre takipte sepsis gelişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.031$) söz konusu farka neden olan durum normal gruba göre ciddi eksiklik grubunda sepsis görülme sıklığının daha yüksek olmasıdır ($p=0.017$). Diğer grupların birbirleri arasındaki sepsis sıklığının karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Gruplar arasında takipte sepsis süreleri, septik şok görülme sıklığı, septik şok süreleri, MODS görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). MODS tespit edilen olgular içerisinde vitamin D düzeyi derecelerine göre ortalama MODS sürelerinde anlamlı farklılık olup ($p=0.025$) bu sonuca neden olan durumun ise ciddi eksiklik grubunun MODS süresinin sırasıyla; eksiklik ve normal gruplarından ($p=0.030$ ve $p=0.006$) ve yetersizlik grubunun MODS süresinin sırasıyla; eksiklik ve normal gruplarından daha kısa olmasıdır ($p=0.004$ ve $p<0.001$).

Diğer grupların birbirleri arasındaki karşılaştırmalar sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Olguların takipte MV ihtiyacı durumları, trakeostomi açılma sıklıkları, ABY görülme sıklığı ve ABY süreleri, RRT uygulaması ve süreleri benzer bulundu ($p>0.05$)



Tablo 2.4. Vitamin D düzeylerine göre olguların takip bulguları

	Ciddi eksiklik (n=113)	Eksiklik (n=45)	Yetersizlik (n=27)	Normal (n=25)	P- değeri
MV durumu					0.318†
<i>Yok</i>	46 (40.7)	16 (35.6)	12 (44.4)	12 (48)	
<i>NIMV</i>	6 (5.3)	6 (13.3)	0 (0)	1 (4)	
<i>IMV</i>	47 (41.6)	20 (44.4)	14 (51.9)	10 (40)	
<i>NIMV+IMV</i>	14 (12.4)	3 (6.7)	1 (3.7)	2 (8)	
IMV süresi (gün)	5 (1-150)	6 (1-55)	7 (1-34)	7 (1-60)	0.972‡
NIMV süresi (gün)	4 (1-30)	3 (1-22)	3 (3-3)	7 (3-10)	0.773‡
Sepsis/Septik şok/MODS gelişimi	69 (61.1) ^a	22 (48.9)	14 (51.9)	7 (28.0) ^a	0.023¶
Sepsis					
<i>Gelişimi</i>	55 (48.7) ^a	15 (33.3)	13 (48.1)	5 (20) ^a	0.031¶
<i>Süresi</i>	5 (1-93)	3 (1-30)	2 (1-12)	7 (3-18)	0.078‡
Septik şok					
<i>Gelişimi</i>	37 (32.7)	8 (17.8)	9 (33.3)	3 (12)	0.065¶
<i>Süresi</i>	3 (1-47)	4.5 (1-20)	1 (1-14)	12 (3-17)	0.246‡
MODS					
<i>Gelişimi</i>	26 (23)	6 (13.3)	6 (22.2)	2 (8)	0.235¶
<i>Süresi</i>	2 (1-6) ^{a,b}	3 (2-9) ^{b,c}	1.5 (1-3) ^{c,d}	6 (6-6) ^{a,d}	0.025‡
Trakeostomi açılması	5 (4.4)	4 (8.9)	1 (3.7)	3 (12)	0.447†
ABY					
<i>Gelişimi</i>	35 (31)	15 (33.3)	10 (37.0)	4 (16)	0.361†
<i>Süresi</i>	6 (2-30)	5 (2-30)	7.5 (1-28)	17.5 (2-38)	0.671‡
RRT					
<i>Uygulanması</i>	3 (2.7)	2 (4.4)	4 (14.8)	3 (12)	0.074†
<i>Süresi</i>	2 (1-2)	4 (4-4-)	1 (1-5)	15 (1-32)	0.362‡

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek-en düşük),± standart sapma † Olabilirlik oran testi, ‡ Kruskal Wallis testi, ¶ Pearson'un Ki-Kare testi, a: Ciddi eksiklik grubu ile normal grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), b: Ciddi eksiklik grubu ile eksiklik grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.030), c: Eksiklik grubu ile yetersiz grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.004), d: Yetersiz grup ile normal grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).

Gruplar arasında yoğun bakım sonucu exitus olanların oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.015$), söz konusu farka neden olan durum ciddi eksiklik grubunun, yetersizlik ve normal gruplarına göre exitus oranlarının daha yüksek olmasıdır ($p=0.046$ ve $p=0.025$). Ayrıca, eksiklik grubunun yetersizlik grubuna göre exitus oranı daha düşük bulunmuştur ($p=0.046$). Diğer grupların birbirleri arasındaki oranlarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Gruplar arasında diğer parametrelerle ilgili istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2.5.).

Tablo 2.5. Vitamin D düzeylerine göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları

	Ciddi eksiklik (n=113)	Eksiklik (n=45)	Yetersizlik (n=27)	Normal (n=25)	p-değeri
Devir	60 (53.1)	30 (66.7)	15 (55.6)	18 (72)	0.206†
Başka hastaneye sevk	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	1 (4)	0.203‡
Eve taburcu	23 (20.4)	8 (17.8)	4 (14.8)	3 (12)	0.734‡
Exitus	24 (21.2) ^a	4 (8.9) ^b	8 (29.6) ^b	1 (4) ^a	0.015 ‡
Palyatife taburcu	2 (1.8)	2 (4.4)	0 (0)	0 (0)	0.370‡
Rehabilitasyona sevk	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.743‡
Başka servis YBÜ'ne devir	3 (2.7)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0.131‡

Veriler: hasta sayısı, %, † Pearson'un Ki-Kare testi, ‡ Olabilirlik oran testi, a: Ciddi eksiklik grubu ile normal grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.046$), b: Eksiklik grubu ile yetersiz grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.025$), c: Yetersiz grup ile normal grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.046$).

Vitamin D düzeyi derecelerine göre sırasıyla; geliş periferik kan, santral kan ve trakeal aspirat kültürü sonuçlarının pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Gruplar arasında geliş idrar kültürü pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.022$) söz konusu farka neden olan durum eksiklik grubuna göre ciddi eksiklik grubunda geliş idrar kültürü sonucu pozitif olanların oranının daha yüksek olmasıdır ($p=0.011$). Diğer grupların birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) (bkz Tablo 2.6.). Grupların arasında sırasıyla; total periferik kan, santral kan, idrar ve trakeal aspirat kültürü sonuçlarının pozitifliği açısından sonuçlar benzerdir ($p>0.05$). Yetersizlik grubunda idrar ve trakeal aspirat kültürü sıklığı yüzdesi diğer gruplara göre rakamsal olarak daha yüksektir (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. Vitamin D düzeylerine göre olguların enfeksiyon odaklarına göre dağılımı

	Ciddi eksiklik	Eksiklik	Yetersizlik	Normal	p-değeri
Geliş periferik kan kültürü					0.066†
<i>Negatif</i>	88 (86.3)	40 (90.9)	23 (100)	21 (95.5)	
<i>Pozitif</i>	14 (13.7)	4 (9.1)	0 (0)	1 (4.5)	
Geliş santral kan kültürü					0.401†
<i>Negatif</i>	35 (89.7)	7 (87.5)	6 (100)	9 (100)	
<i>Pozitif</i>	4 (10.3)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	
Geliş idrar kültürü					0.022†
<i>Negatif</i>	88 (87.1) ^a	42 (100) ^a	21 (91.3)	22 (91.7)	
<i>Pozitif</i>	13 (12.9) ^a	0 (0) ^a	2 (8.7)	2 (8.3)	
Geliş trakeal aspirat kültürü					0.967†
<i>Negatif</i>	28 (82.4)	10 (83.3)	6 (75)	5 (83.3)	
<i>Pozitif</i>	6 (17.6)	2 (16.7)	2 (25)	1 (16.7)	
Total periferik kan kültürü					0.109†
<i>Negatif</i>	83 (79)	33 (75)	23 (95.8)	21 (84)	
<i>Pozitif</i>	22 (21)	11 (25)	1 (4.2)	4 (16)	
Total santral kan kültürü					0.232†
<i>Negatif</i>	45 (72.6)	9 (64.3)	8 (88.9)	11 (91.7)	
<i>Pozitif</i>	17 (27.4)	5 (35.7)	1 (11.1)	1 (8.3)	
Total idrar kültürü					0.803‡
<i>Negatif</i>	72 (69.2)	31 (73.8)	15 (62.5)	16 (66.7)	
<i>Pozitif</i>	32 (30.8)	11 (26.2)	9 (37.5)	8 (33.3)	
Total trakeal aspirat kültürü					0.383†
<i>Negatif</i>	23 (46)	9 (42.9)	2 (20)	3 (30)	
<i>Pozitif</i>	27 (54)	12 (57.1)	8 (80)	7 (70)	

Veriler: hasta sayısı, %, † Olabilirlik oran testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi, a: Ciddi eksiklik grubu ile eksiklik grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.011).

Vitamin D düzeyi açısından ciddi eksiklik, eksiklik, yetersizlik ve normal olan gruplar arasında olguların üreyen mikroorganizma etkenlerine göre dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Vitamin D düzeylerine göre olguların üreyen enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı

	Ciddi eksiklik (n=113)	Eksiklik (n=45)	Yetersizlik (n=27)	Normal (n=25)	p-değeri
Gram pozitif üreme	27 (23.9)	12 (26.7)	3 (11.1)	3 (12)	0.244†
Metisilin dirençli stafilokok	12 (10.6)	10 (22.2)	2 (7.4)	3 (12)	0.225
Gram negatif üreme	34 (30.1)	18 (40)	11 (40.7)	8 (32)	0.555†
Candida	23 (20.4)	3 (6.7)	6 (22.2)	3 (12)	0.109‡
Acinetobacter baumannii	15 (13.3)	9 (20)	5 (18.5)	3 (12)	0.680‡
Pseudomonas aeruginosa	9 (8)	2 (4.4)	4 (14.8)	2 (8)	0.513‡
Klebsiella pneumoniae	18 (15.9)	6 (13.3)	4 (14.8)	4 (16)	0.980‡
Escherichia coli	13 (11.5)	6 (13.3)	1 (3.7)	4 (16)	0.438‡

Veriler: hasta sayısı, %, † Pearson'un Ki-Kare testi, ‡ Olabilirlik oran testi.

Gruplar arasında total Ca düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0.001$), söz konusu farka neden olan durum ciddi eksiklik grubun total Ca düzeyinin sırasıyla; eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik gruplarına göre daha düşük olmasıdır ($p<0.001$; $p<0.001$ ve $p=0.037$). Diğer grupların birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Vitamin D düzeylerine göre gruplandırılmış olgular arasında yapılan karşılaştırmada iyonize Ca düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0.003$), farkın ciddi eksiklik grubunda gözlenen iyonize Ca düzeyinin sırasıyla; eksiklik ve yetersizlik gruplarına göre daha düşük olmasıdır ($p=0.009$ $p<0.001$). Diğer grupların birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Dört grup arasında albümin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0.001$), nedeninin ciddi eksiklik grubunun albümin düzeyinin sırasıyla; eksiklik ve yetersizlik gruplarına göre daha düşük olmasıdır ($p<0.001$ ve $p=0.006$). Diğer grupların birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Ölçülen hemoglobin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark olup ($p=0.019$), bu farka ciddi eksiklik grubunun hemoglobin düzeyinin eksiklik grubuna göre daha düşük olmasıdır ($p=0.015$). Diğer grupların birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Vitamin D düzeyi derecelerine göre gruplar arasında geliş laboratuvar ölçümleri yönünden total Ca, iyonize Ca, albümin ve hemoglobin dışındaki verilerin oluşturduğu istatistiksel sonuçlarda anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2.8.).

Tablo 2.8. Vitamin D düzeylerine göre olguların geliş laboratuvar ölçümleri

	Ciddi eksiklik (n=113)	Eksiklik (n=45)	Yetersizlik (n=27)	Normal (n=25)	p-değeri
Vitamin D (ng/mL)	7.1 (3.0-9.97)	14.2 (10.01-19.0)	24.1 (20.3-29.7)	41.3 (31.4-81.9)	-
PTH (pg/mL)	92.4 (2.9-758.1)	79.1 (8.9-281.0)	68.4 (15.0-421.3)	85.4 (20.1-639.2)	0.209†
WBC (K/uL)	12.6 (3.0-34.5)	12.5 (3.7-24.7)	13.4 (5.9-32.4)	12.0 (6.4-22.1)	0.905†
Total Ca (mg/dL)	7.6 (5.5-9.8) ^{a,b,c}	7.9 (1.2-9.4) ^a	8.1 (6.4-9.5) ^b	8.1 (6.0-9.7) ^c	<0.001 †
Düzeltilmiş Ca	8.5 (0.05-10.3)	8.6 (2.3-9.8)	8.8 (0.4-9.4)	8.6 (7.2-10.2)	0.108†
İyonizeCa(mmol/L)	1.07 (0.87-1.30) ^{a,b}	1.10 (0.94-1.24) ^a	1.12 (0.77-1.70) ^b	1.09 (0.91-1.29)	0.003 †
CRP (mg/L)	84.5 (3.0-392.0)	49.9 (6.2-326.0)	64.8 (3.0-392.0)	61.1 (7.8-298.0)	0.435†
PCT (ng/mL)	0.56 (0.02-112.6)	0.39 (0.02-16.9)	0.44 (0.02-73.1)	0.27 (0.02-25.7)	0.230†
AKŞ (mg/dL)	129.0 (49.0-339.0)	148.0 (78.0-218.0)	156.0 (70.0-285.0)	133.0 (87.0-198.0)	0.256†
Üre (mg/dL)	48.6 (10.1-297.3)	41.5 (2.3-269.8)	45.2 (27.3-169.3)	39.0 (12.9-177.0)	0.717†
Kreatinin (mg/dL)	0.9 (0.3-5.3)	1.1 (0.5-4.8)	1.0 (0.3-4.3)	0.80 (0.38-4.2)	0.209†
Mg (mg/dL)	1.8 (0.8-7.7)	1.8 (1.1-2.5)	1.7 (1.2-2.4)	1.9 (1.4-2.5)	0.664†
P (mg/dL)	3.3 (0.4-8.4)	3.4 (1.0-8.7)	3.2 (1.0-6.7)	3.4 (0.8-7.6)	0.733†
Albümin (g/dL)	2.8±0.59 ^{a,b}	3.2±0.62 ^a	3.2±0.72 ^b	3.0±0.62	<0.001 ‡
AST (U/L)	30 (7-4346)	25 (10-3662)	22.5 (13-1175)	27 (10-1149)	0.476†
ALT (U/L)	17 (4-3250)	15 (7-3063)	14 (7-588)	16 (4-337)	0.728†
Nötrofil (K/uL)	10.9 (0.4-31.4)	10.3 (2.6-23.9)	11.2 (4.6-30.0)	9.8 (4.8-20.7)	0.754†
Hb (g/dL)	10.0±2.0 ^a	11.1±2.5 ^a	10.5±2.2	10.8±2.1	0.019 ‡
HTC (%)	33.3±14.2	34.6±7.8	32.7±6.2	33.3±7.0	0.901‡
Trombosit (K/uL)	213 (7-887)	217 (52-521)	217 (29-638)	197 (23-539)	0.908†
Laktat (mmol/L)	1.6 (0.1-14.9)	1.2 (0.6-5.1)	1.3 (0.7-11.4)	1.25 (0.60-3.60)	0.130†
GFR (mL/dk/1,73m²)	69 (7-152)	62.5 (12-124)	73 (19-178)	80 (14-135)	0.774†

Veriler: hasta sayısı, ortanca (en yüksek-en düşük), ± standart sapma, † Kruskal Wallis testi, ‡ Tek-yönlü varyans analizi, a: Ciddi eksiklik grubu ile eksiklik grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), b: Ciddi eksiklik grubu ile yetersizlik grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01), c: Ciddi eksiklik grubu ile normal grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.037).

Toplamda 210 hastanın dahil edildiği vitamin D tedavisinin etkilerinin araştırıldığı çalışmada, hastaların 3'ü PTH değeri alt sınırın (15pg/mL) altında olduğu ve anlam ifade etmeyeceği, 1'i ise geliş PTH ölçümü yapılmadığından dışlanmışlardır. Toplamda 206 hastanın Geliş PTH düzeylerinin karşılaştırıldı, 132'sinde PTH yüksek (65 pg/mL üzerinde) ve 74'ünde PTH normal (15-65 pg/mL) olarak bulundu. PTH yüksek ve PTH normal olan adlandırılan grupların demografik verileri, klinik takipleri ve sonuçları tablolar ile gösterildi.

Tablo 3.1.'de grupların demografik ve klinik özellikleri anlatılmaktadır. PTH yüksek grubun (69.5±19.1) yaş ortalaması, VKİ (30.2±5.9), geleneksel giyim tarzına sahip hasta sayıları (%68.9) PTH normal gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (0.001<p<0.05). PTH yüksek grubun normal aktivitesini sürdürebilen hasta sayısı, PTH normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktür (p=0.046). Kadın-erkek dağılımı, ortalama vücut ağırlığı ve boy uzunluğu, sigara ve alkol kullanımı, Deyo Charlson indeksi her iki grupta benzerdir (p>0.05).

Tablo 3.1. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	PTH Normal (n=74)	PTH Yüksek (n=132)	p- değeri
Yaş (yıl)	61.4±20.8	69.5±19.1	0.006 †
Cinsiyet			0.140‡
<i>Erkek</i>	41 (55.4)	59 (44.7)	
<i>Kadın</i>	33 (44.6)	73 (55.3)	
Vücut ağırlığı (kg)	74.9±12.3	77.6±14.6	0.179†
Boy uzunluğu (m)	1.63±0.09	1.60±0.09	0.077†
BKİ (kg/m²)	28.3±4.8	30.2±5.9	0.019 †
Sigara öyküsü	36 (48.6)	48 (36.4)	0.085‡
Alkol öyküsü	8 (10.8)	13 (9.8)	0.999¶
Komorbidite	52 (70.3)	107 (81.1)	0.110¶
Deyo Charlson indeksi	2 (0-8)	3 (0-7)	0.322\$
Aktivitesi			0.046 †
<i>İmmobil</i>	2 (2.7)	10 (7.6)	
<i>Ev içi hareket</i>	16 (21.6)	44 (33.3)	
<i>Normal</i>	56 (75.7) ^a	78 (59.1) ^a	
Giyim tarzı			0.007 †
<i>Geleneksel</i>	37 (50.0)	91 (68.9)	
<i>Modern</i>	37 (50.0)	41 (31.1)	

Veriler: hasta sayısı, %, ± standart sapma, † Student's t testi, ‡Pearson'un Ki-Kare testi, ¶Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, \$Mann Whitney U testi, a: PTH düzeyi normal olan grup ile PTH düzeyi yüksek olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.017).

Tablo 3.2.'de PTH düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların klinik özellikleri sunulmuştur. PTH yüksek grupta hastaların gelişinde hesaplanan APACHE-II, GKS, SOFA düzeyleri, yatışında görülen sepsis, septik şok, MODS sıklığı tanısının her biri ve takipleri sırasında hesaplanan SOFAmaks değeri, PTH normal gruba göre istatistiksel olarak çok anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Her iki grubun YBÜ yatış süresi karşılaştırıldığında ise PTH yüksek grupta daha anlamlı uzundur ($p=0.008$). Her iki grubun YBÜ öncesi yatış süresi ve hastane yatış süreleri istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 3.2. Parathormon düzeyi normal ve Parathormon düzeyi yüksek olan gruplara göre olguların klinik özellikleri

	PTH Normal (n=74)	PTH Yüksek (n=132)	p- değeri
APACHE-II (0-71)	17.5 (2-36)	22.5 (6-46)	<0.001†
GKS (3-15)	15 (5-15)	15 (3-15)	<0.001†
SOFA(0-24)	3 (0-14)	5 (1-16)	<0.001†
SOFAmaks(0-24)	4 (0-21)	7 (1-22)	<0.001†
YB öncesi yatış süresi (gün)	1 (0-371)	2 (0-37)	0.678†
Yatışında			0.012‡
<i>Sepsis</i>	13 (17.6)	35 (26.5)	
<i>Septik şok</i>	5 (6.8)	22 (16.7)	
<i>MODS</i>	3 (4.1)	11 (8.3)	
<i>Yok</i>	53 (71.6) ^a	64 (48.5) ^a	
YBÜ yatış süresi (gün)	5 (2-223)	9 (2-156)	0.008†
Hastanede yatış süresi (gün)	15 (2-229)	18 (2-253)	0.065†

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek-en düşük), †Mann Whitney U testi, ‡Pearson'un Ki-Kare testi, a: PTH düzeyi normal olan grup ile PTH düzeyi yüksek olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$).

PTH yüksek gruptaki olguların hiçbirinin YBÜ yatışı travma kökenli olmadığı, PTH normal grupta ise 3 olgu travma sonrası cerrahi operasyon geçirmeden YBÜ'ye alınmış olduğu bu nedenle PTH düzeyi normal olan grupta YBÜ yatış nedeni travma olanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu görülmüştür ($p=0.045$). Travma dışında diğer cerrahi ve medikal nedenlerin karşılaştırılması, YBÜ yatış yerleri ve yatış sırasındaki MV ihtiyaçları her iki grupta benzer olarak görülmüştür ($p>0.05$).

Tablo 3.3.'te Grupların klinik takip bulguları sunulmuştur. PTH yüksek gruptaki hastaların takiplerinde sepsis, septik şok, MODS, ABY görülme sıklığı PTH normal gruptaki hasatlara göre istatistiksel oldukça anlamlı yüksek bulundu

(p<0.05). Her iki grup arasında MV ihtiyacı, trakeostomi açılma sıklığı, RRT uygulaması arasında fark benzerdir (p>0.05).

Tablo 3.3. Parathormon düzeyi normal ve Parathormon düzeyi yüksek olan gruplara göre olguların klinik takip bulguları

	PTH Normal (n=74)	PTH Yüksek (n=132)	p- değeri
MV durumu			0.097†
<i>Yok</i>	39 (52.7)	47 (35.6)	
<i>NIMV</i>	3 (4.1)	9 (6.8)	
<i>IMV</i>	25 (33.8)	64 (48.5)	
<i>NIMV+IMV</i>	7 (9.5)	12 (9.1)	
IMV süresi	3 (1-150)	7.5 (1-66)	0.370‡
NIMV süresi	5 (1-20)	3 (1-30)	0.950‡
Sepsis/Septik şok/MODS gelişimi	28 (37.8)	82 (62.1)	<0.001†
Sepsis			
<i>Gelişimi</i>	23 (31.1)	64 (48.5)	0.015†
<i>Süresi</i>	4 (1-93)	4 (1-33)	0.282‡
Septik şok			
<i>Gelişimi</i>	11 (14.9)	45 (34.1)	0.003†
<i>Süresi</i>	5 (1-47)	3 (1-17)	0.229‡
MODS			
<i>Gelişimi</i>	5 (6.8)	34 (25.8)	0.002¶
<i>Süresi</i>	2 (1-6)	2 (1-9)	0.791‡
Trakeostomi açılması	6 (%8.1)	7 (%5.3)	0.552\$
ABY			
<i>Gelişimi</i>	14 (18.9)	48 (36.4)	0.014¶
<i>Süresi</i>	4.5 (1-30)	7 (2-38)	0.110‡
RRT			
<i>Uygulanması</i>	2 (2.7)	10 (7.6)	0.218\$
<i>Süresi</i>	2.5 (1-4)	2 (1-32)	0.758‡

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek-en düşük), †Pearson'un Ki-Kare testi, ‡ Mann Whitney U testi, ¶Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, \$ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

PTH düzeyi yüksek olan grupta yoğun bakım sonucunda exitus olanların sayısı 31 (%23.5) PTH düzeyi normal olan grupta yoğun bakım sonucunda exitus olanların sayısı 6 (%8.1)'dir, aradaki bu fark istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.010). Gruplar arasında exitus olan olguların haricindeki hastaların YBÜ sonuçlarının dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05) (Tablo3.4.).

Tablo 3.4. Parathormon düzeyi normal ve Parathormon düzeyi yüksek olan gruplara göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları

	PTH Normal (n=74)	PTH Yüksek (n=132)	p-değeri
Devir	47 (63.5)	73 (55.3)	0.252†
Başka hastaneye sevk	0 (0.0)	2 (1.5)	0.537‡
Eve taburcu	16 (21.6)	21 (15.9)	0.403¶
Exitus	6 (8.1)	31 (23.5)	0.010¶
Palyatife taburcu	2 (2.7)	2 (1.5)	0.620‡
Rehabilitasyona sevk	0 (0.0)	1 (0.8)	0.999‡
Başka servis YBÜ'ne devir	3 (4.1)	2 (1.5)	0.353‡

Veriler: hasta sayısı, %, † Pearson'un Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ¶ Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare testi.

Tablo 3.5.'da PTH normal ve PTH yüksek grupların hastane klinik sonuçlarının karşılaştırılmasına göre, PTH düzeyi yüksek olan grupta eve taburcu edilen olguların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.021$), exitus olan olguların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.016$). Gruplar arasında olguların diğer klinik sonuçlarının dağılımları yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 3.5. Parathormon düzeyi normal ve Parathormon düzeyi yüksek olan gruplara göre olguların hastane klinik sonuçları

	PTH Normal (n=74)	PTH Yüksek (n=132)	p-değeri
Başka hastaneye sevk	1 (1.4)	3 (2.3)	0.999†
Eve taburcu	64 (86.5)	94 (71.2)	0.021‡
Exitus	7 (9.5)	32 (24.2)	0.016‡
Palyatife taburcu	2 (2.7)	2 (1.5)	0.620†
Rehabilitasyona sevk	0 (0.0)	1 (0.8)	0.999†

Veriler: hasta sayısı, %, † Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ‡ Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare testi.

PTH düzeyi normal olan grup ile PTH düzeyi yüksek olan grup arasında sırasıyla; geliş periferik kan, santral kan, idrar ve trakeal aspirat kültürü sonuçlarının pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). (Tablo 3.6.).

Tablo 3.6. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların enfeksiyon odaklarına göre dağılımı

	PTH Normal (n=74)	PTH Yüksek (n=132)	p-değeri
Geliş periferik kan kültürü			0.891†
<i>Negatif</i>	61 (91.0)	108 (89.3)	
<i>Pozitif</i>	6 (9.0)	13 (10.7)	
Geliş santral kan kültürü			0.295‡
<i>Negatif</i>	11 (84.6)	44 (93.6)	
<i>Pozitif</i>	2 (15.4)	3 (6.4)	
Geliş idrar kültürü			0.999†
<i>Negatif</i>	62 (91.2)	107 (90.7)	
<i>Pozitif</i>	6 (8.8)	11 (9.3)	
Geliş trakeal aspirat kültürü			0.999‡
<i>Negatif</i>	12 (85.7)	35 (79.5)	
<i>Pozitif</i>	2 (14.3)	9 (20.5)	

Veriler: hasta sayısı, %, † Süreklilik düzeltilmiş Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Candida üreme sıklığı PTH yüksek grupta PTH normal gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.019). Metisilin dirençli stafilokok üreme sıklığı ise PTH normal grupta, PTH yüksek gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Gruplar arasında sırasıyla; gram pozitif, gram negatif, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli üreme sıklıkları yönünden ise anlamlı fark yoktur (p>0.05) (Tablo 3.7.).

Tablo 3.7. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların üreyen enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı

	PTH Normal (n=74)	PTH Yüksek (n=132)	p-değeri
Gram pozitif üreme	20 (27.0)	25 (18.9)	0.241†
Metisilin dirençli stafilokok	15 (20.3)	12 (9.1)	0.039†
Gram negatif üreme	24 (32.4)	47 (35.6)	0.646‡
Candida	6 (8.1)	29 (22.0)	0.019†
Acinetobacter baumannii	13 (17.6)	19 (14.4)	0.687†
Pseudomonas aeruginosa	6 (8.1)	11 (8.3)	0.999†
Klebsiella pneumoniae	10 (13.5)	22 (16.7)	0.690†
Escherichia coli	7 (9.5)	17 (12.9)	0.612†

Veriler: hasta sayısı, %, † Süreklilik düzeltilmiş Ki-Kare testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi.

PTH normal gruba göre PTH yüksek grubun geliş total kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, iyonize kalsiyum, hemoglobin ve GFR düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşükken ($p<0.05$), geliş üre, kreatinin, AST, nötrofil ve laktat düzeyleri ise anlamlı daha yüksektir ($p<0.05$). Bu iki grup arasında olguların sırasıyla; bazal Vitamin D, WBC, CRP, PCT, AKŞ, Mg, P, Albümin, ALT, Htc ve trombosit ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo3.8.).

Tablo 3.8. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların bazal laboratuvar ölçümleri

	PTH Normal (n=74)	PTH Yüksek (n=132)	p- değeri
Vitamin D (ng/mL)	10.1 (3.0-56.9)	9.1 (3.0-81.9)	0.270†
PTH (pg/mL)	47.4 (2.9-64.1)	117.9 (65.7-758.1)	-
WBC (K/uL)	11.8 (3.0-29.5)	12.9 (3.1-34.5)	0.130†
Total Ca (mg/dL)	8.0 (6.0-9.7)	7.6 (1.2-9.8)	<0.001†
Düzeltilmiş Ca	8.8 (0.7-10.3)	8.4 (0.05-10.0)	<0.001†
İyonizeCa(mmol/L)	1.1 (0.8-1.7)	1.1 (0.9-1.3)	0.007†
CRP (mg/L)	68.3 (3.0-392.0)	67.0 (3.0-370.0)	0.895†
PCT (ng/mL)	0.32 (0.02-14.6)	0.49 (0.02-112.6)	0.229†
AKŞ (mg/dL)	127.0 (49.0-280.0)	145.5 (54.0-339.0)	0.148†
Üre (mg/dL)	37.2 (9.4-177.0)	57.5 (2.3-297.3)	<0.001†
Kreatinin (mg/dL)	0.8 (0.3-2.7)	1.1 (0.3-5.3)	<0.001†
Mg (mg/dL)	1.8 (0.8-7.7)	1.8 (1.2-2.7)	0.847†
P (mg/dL)	3.1 (0.8-8.4)	3.4 (0.4-8.7)	0.114†
Albümin (g/dL)	3.0±0.68	2.9±0.62	0.085‡
AST (U/L)	22.5 (7.0-678.0)	29.0 (8.0-4346.0)	0.012†
ALT (U/L)	14.5 (4.0-418.0)	18.0 (4.0-3250.0)	0.073†
Nötrofil (K/uL)	9.8 (2.1-26.7)	11.2 (0.4-31.4)	0.034†
Hb (g/dL)	10.8±1.9	10.2±2.3	0.040‡
HTC (%)	33.7±6.1	33.5±13.7	0.883‡
Trombosit (K/uL)	224.5 (53.0-887.0)	208.5 (7.0-638.0)	0.168†
Laktat (mmol/L)	1.2 (0.1-6.7)	1.7 (0.6-14.9)	0.003†
GFR (mL/dk/1,73m ²)	90.0 (16.0-178.0)	57.0 (7.0-145.0)	<0.001†

Veriler: laboratuvar değerleri, ± standart sapma, ortanca(en yüksek-en düşük)† Mann Whitney U testi, ‡ Student's t testi.

PTH yüksek grupla PTH normal grubun geliş vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.8.)

PTH normal gruba göre PTH yüksek grubun geliş total kalsiyum düzeyi 8.8 ile 10.2 arasında olanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük, total kalsiyum düzeyi 8.8'in altında olanların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.05$). Bazal fosfor düzeyi 2.5'in altında olanların ve 4.5'in üzerinde olanların oranları her iki grup arasında benzerken ($p>0.05$), fosfor düzeyi 2.5 ile 4.5 arasında olanların oranı PTH düzeyi yüksek grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0.05$). Geliş iyonize kalsiyum düzeylerinin dağılımında anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 3.9.)

Tablo 3.9. Parathormon düzeyi normal ve yüksek olan gruplara göre olguların bazal laboratuvar ölçümleri

	PTH Normal (n=74)	PTH Yüksek (n=132)	p-değeri
Total Ca			0.047†
<8.8	59 (80.8)	118 (91.5)	
8.8-10.2	14 (19.2)	11 (8.5)	
İyonize Ca			
<1.15	51 (%68.9)	105 (80.2)	0.101†
1.15-1.29	21 (28.4)	25 (19.1)	0.175†
>1.29	2 (2.7)	1 (0.8)	0.296‡
P			
<2.5	11 (14.9)	25 (19.2)	0.552†
2.5-4.5	52 (70.3)	73 (56.2)	0.047¶
>4.5	11 (14.9)	32 (24.6)	0.143†
Vitamin D			0.691†
<i>Normal</i>	10 (13.5)	14 (10.6)	
<i>Düşük</i>	64 (86.5)	118 (89.4)	
Vitamin D			0.519¶¶
<i>Ciddi eksiklik</i>	35 (47.3)	76 (57.6)	
<i>Eksiklik</i>	17 (23.0)	27 (20.5)	
<i>Yetersizlik</i>	12 (16.2)	15 (11.4)	
<i>Normal</i>	10 (13.5)	14 (10.6)	

Veriler: hasta sayısı, %, † Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ¶¶ Pearson'un Ki-Kare testi.

Toplamda 185 hastanın oluşturduğu vitamin D düzeyi düşük olan gruptan 112 kişiyi vitamin D düzeyleri sonuçları elimize ulaşmadan YBÜ servisinden başka servislere devir oldukları için gruptan çıkarıldı. Geri kalan hastaların 39'una tek doz 300.000 IU, 34'üne bolus 300.000 IU dozun ardından idame 2000 IU/gün enteral kolekalsiferol verildi, 41 hasta kontrol grubu olarak alındı. Geliş vitamin D düzeyi elimize ulaşmadan 24 saatini doldurduktan sonra mortal seyreden hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Tek doz bolus ve tek doz bolus sonrası idame uygulanan iki grubun verileri toplanarak, kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Vitamin D düzeyi düşük (vitDD) tedavi alan ve tedavi almayan olarak adlandırılan bu grupların klinik geliş, takip ve sonuç bulguları tablolar halinde gösterilmiştir.

Tablo 4.1.'de Vitamin D düzeyi düşük tedavi alan ve almayan grupların demografik verileri karşılaştırılmıştır. İki grubun yaş, cinsiyet, VKİ, sigara, alkol kullanım öyküsü, Deyo Charlson indeksi, aktiviteleri ve giyim tarzları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)

Tablo 4.1. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	VitDD Tedavi almayan (n=41)	VitDD Tedavi alan (n=73)	p-değeri
Yaş (yıl)	71.2±17.9	67.4±20.4	0.325†
Cinsiyet			0.416‡
<i>Erkek</i>	19 (46.3)	41 (56.2)	
<i>Kadın</i>	22 (53.7)	32 (43.8)	
Vücut ağırlığı (kg)	77.6±13.5	79.9±12.8	0.363†
Boy uzunluğu (m)	1.59±0.08	1.62±0.09	0.106†
BKİ (kg/m²)	30.7±5.5	30.6±5.1	0.927†
Sigara öyküsü	17 (41.5)	30 (41.1)	0.999‡
Alkol öyküsü	5 (12.2)	10 (13.7)	0.999‡
Komorbidite	35 (85.4)	59 (80.8)	0.722‡
Deyo Charlson indeksi	3 (0-7)	3 (0-8)	0.976¶
Aktivitesi			0.769\$
<i>İmmobil</i>	4 (9.8)	6 (8.2)	
<i>Ev içi hareket</i>	14 (34.1)	21 (28.8)	
<i>Normal</i>	23 (56.1)	46 (63.0)	
Giyim tarzı			0.649‡
<i>Geleneksel</i>	25 (61.0)	49 (67.1)	
<i>Modern</i>	16 (39.0)	24 (32.9)	

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek-en düşük), ± standart sapma † Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ¶Mann Whitney U testi, \$ Pearson'un Ki-Kare testi.

Tablo 4.2.'de Vitamin D düzeyi düşük olan hastalar içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yatışta sepsis, septik şok veya MODS görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark olup ($p=0.032$), nedeni tedavi almayan grupta yatışta MODS'un daha sık görülmüş olmasıdır ($p=0.034$). Hastaların yatışında hesaplanan APACHE-II, GKS ve SOFA düzeyleri yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Tedavi almayan grupta hasta takipleri sırasında hesaplanan SOFamax'ın ortalama düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). YBÜ'de ortalama yatış süresi tedavi almayan grupta istatistiksel çok anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca, ortalama hastanede yatış süresi yine tedavi almayan grupta tedavi alan gruba göre istatistiksel çok anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ($p<0.001$). Gruplar arasında YBÜ yatış nedenlerinin ve YBÜ yatış yerlerinin dağılımları yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların klinik özellikleri

	VitDD almayan (n=41)	Tedavi alan (n=73)	p-değeri
APACHE-II (0-71)	23 (13-40)	24.5 (10-46)	0.547†
GKS (3-15)	13 (3-15)	15 (3-15)	0.456†
SOFA (0-24)	7 (2-16)	5 (2-14)	0.122†
SOFamax (0-24)	12 (2-22)	7 (2-18)	<0.001†
YB öncesi yatış süresi (gün)	2 (0-18)	1 (0-371)	0.803†
Yatışında			0.032‡
<i>Sepsis</i>	8 (%19.5)	22 (%30.1)	
<i>Septik şok</i>	10 (%24.4)	10 (%13.7)	
<i>MODS</i>	7 (%17.1) ^a	3 (%4.1) ^a	
<i>Yok</i>	16 (%39)	38 (%52.1)	
YBÜ yatış süresi (gün)	10 (2-162)	20 (2-223)	<0.001†
Hastanede yatış süresi (gün)	18 (2-164)	35 (6-229)	<0.001†

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek-en düşük), †Mann Whitney U testi, ‡Pearson'un Ki-Kare testi, a: Tedavi almayan grup ile tedavi alan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.034$). Kısaltmalar: vitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Tablo 4.3'te gösterilen vitDD tedavi alan ve almayan gruplara göre olguların klinik takip bulgularını incelediğimizde, tedavi almayan grubun takipleri sırasında sepsis, septik şok, MODS ve ABY gelişim sıklığı ve RRT uygulaması tedavi alana gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksektir ($p<0.05$). Tedavi alan grubun IMV ihtiyacı diğer gruba göre anlamlı yüksektir ($p<0.001$).

Tablo 4.3. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların takip bulguları

	VitDD almayan (n=41)	Tedavi alan (n=73)	p-değeri
MV durumu			0.980†
<i>Yok</i>	10 (24.4)	17 (23.3)	
<i>NIMV</i>	3 (7.3)	4 (5.5)	
<i>IMV</i>	22 (53.7)	41 (56.2)	
<i>NIMV+IMV</i>	6 (14.6)	11 (15.1)	
IMV süresi	3 (1-63)	13.5 (1-150)	<0.001‡
NIMV süresi	3 (1-30)	5 (1-20)	0.815‡
Sepsis/Septik şok/MODS gelişimi	35 (85.4)	45 (61.6)	0.015¶
Sepsis Gelişimi	26 (63.4)	38 (52.1)	0.329¶
<i>Süresi</i>	5 (1-22)	8 (2-93)	0.185‡
Septik şok Gelişimi	22 (53.7)	24 (32.9)	0.049¶
<i>Süresi</i>	2 (1-15)	5.5 (1-47)	0.011‡
MODS Gelişimi	16 (39.0)	17 (23.3)	0.118¶
<i>Süresi</i>	2 (1-8)	2 (1-9)	0.709‡
Trakeostomi açılması	2 (%4.9)	8 (%11.0)	0.326\$
ABY Gelişimi	24 (58.5)	23 (31.5)	0.009¶
<i>Süresi</i>	7 (1-30)	10 (3-30)	0.068‡
RRT Uygulanması	8 (19.5)	1 (1.4)	<0.001\$
<i>Süresi</i>	1.5 (1-4)	5 (5-5)	0.222‡

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek-en düşük), † Olabilirlik oran testi, ‡Mann Whitney U testi, ¶Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, \$ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Kısaltmalar: VitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Tablo 4.4.'te Grupların YBÜ sonuçları incelenmiştir, tedavi almayan grupta tedavi alan gruba göre YBÜ klinik sonucu exitus olan olguların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.020$). Grupların karşılaştırıldığı diğer parametrelerde fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları

	VitDD almayan (n=41)	Tedavi VitDD alan (n=73)	p- değeri
Devir	13 (%31.7)	31 (%42.5)	0.351†
Başka hastaneye sevk	1 (%2.4)	0 (%0.0)	0.360‡
Eve taburcu	8 (%19.5)	20 (%27.4)	0.477†
Exitus	19 (%46.3)	17 (%23.3)	0.020†
Palyatife taburcu	0 (%0.0)	4 (%5.5)	0.295‡
Rehabilitasyona sevk	0 (%0.0)	1 (%1.4)	0.999‡

Veriler: hasta sayısı, %, † Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.
Kısaltmalar: VitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi almayan gruba göre Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan grupta *Klebsiella pneumoniae* üremesi sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.003$). Ancak bu iki grup arasında sırasıyla; gram pozitif, metisilin dirençli stafilokok, gram negatif, candida türleri, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* üreme sıklıkları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). İşlenmemiş sayısal veriler değerlendirildiğinde ise candida ve gram negatif üreme sıklığının yüzdesinin tedavi alan grupta almayan gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Vitamin D düzeyi düşük olan olgular içerisinde tedavi almayan ve tedavi alan gruplara göre olguların üreyen enfeksiyon etkenlerine göre dağılımı

	VitDD almayan (n=41)	Tedavi VitDD alan (n=73)	p- değeri
Gram pozitif üreme	8 (%19.5)	20 (%27.4)	0.477†
Metisilin dirençli stafilokok	3 (%7.3)	14 (%19.2)	0.152†
Gram negatif üreme	16 (%39)	42 (%57.5)	0.089†
Candida	6 (%14.6)	24 (%32.9)	0.057†
Acinetobacter baumannii	9 (%22)	20 (%27.4)	0.677†
Pseudomonas aeruginosa	5 (%12.2)	8 (%11.0)	0.999‡
Klebsiella pneumoniae	3 (%7.3)	25 (%34.2)	0.003†
Escherichia coli	3 (%7.3)	14 (%19.2)	0.152†

Veriler: hasta sayısı, %, † Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.
Kısaltmalar: VitDD = vitamin D düzeyi düşük.

Tablo 5.1.'de Vitamin D düzeyi düşük olup tek doz vitD alan ve tek doz bolus ardından idame vitD alan grubun demografik verileri karşılaştırılmıştır. Tek doz ve idame vitD alan grupların arasında yaş farkı istatistiksel olarak grup idamede daha anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.008). Cinsiyet, VKİ, sigara alkol öyküsü, Deyo Charlson komorbidite indeksi, aktivitesi, giyim tarzı açısından gruplar arasında fark yoktur (p>0.05)

Tablo 5.1. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Grup Tek Doz (n=39)	Grup İdame (n=34)	p-değeri
Yaş (yıl)	61.6±22.6	74.2±15.3	0.008†
Cinsiyet			0.999‡
<i>Erkek</i>	22 (56.4)	19 (55.9)	
<i>Kadın</i>	17 (43.6)	15 (44.1)	
Vücut ağırlığı (kg)	79.6±14.1	80.3±11.4	0.817†
Boy uzunluğu (m)	1.62±0.09	1.62±0.08	0.843†
VKİ (kg/m²)	30.6±5.2	30.7±5.0	0.874†
Sigara öyküsü	17 (43.6)	13 (38.2)	0.822‡
Alkol öyküsü	6 (15.4)	4 (11.8)	0.742¶
Deyo Charlson indeksi	3 (0-6)	4 (0-8)	0.062\$
Aktivitesi			0.783#
<i>İmmobil</i>	3 (7.7)	3 (8.8)	
<i>Ev içi hareket</i>	10 (25.6)	11 (32.4)	
<i>Normal</i>	26 (66.7)	20 (58.8)	
Giyim tarzı			0.402‡
<i>Geleneksel</i>	24 (61.5)	25 (73.5)	
<i>Modern</i>	15 (38.5)	9 (26.5)	

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca(en yüksek-en düşük), ± standart sapma, † Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ¶Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, \$Mann Whitney U testi, # Olabilirlik oran testi.

Grup tek doz ve grup idamenin geliş klinik özelliklerine göre, APCAHE-II, SOFA, GKS, yatışında sepsis, septik şok, MODS tanısı sıklığı, yatış yeri, yatış nedeni, yatışta MV ihtiyacında grupların karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). İki grup arasında YBÜ yatış süresi idame tedavi alan grupta istatistiksel anlamlı daha yüksek görüldü ($p<0.01$). Hastaların istatistiksel anlam taşımaya da tek doz grupta yatış nedeni cerrahi olan hasta yüzdesi diğer gruba göre daha fazladır. (Tablo 5.2.)

Tablo 5.2. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların baseline klinik özellikleri

	Grup Tek Doz (n=39)	Grup İdame (n=34)	p-değeri
APACHE-II	25 (11-45)	24 (10-46)	0,939†
GKS	15 (3-15)	13 (4-15)	0,229†
SOFA	5 (2-14)	5 (2-12)	0,180†
SOFAMax	7 (2-18)	6,5 (2-18)	0,978†
Yatışında			0,744‡
<i>Sepsis</i>	13 (33,3)	9 (26,5)	
<i>Septik şok</i>	4 (10,3)	6 (17,6)	
<i>MODS</i>	2 (5,1)	1 (2,9)	
<i>Yok</i>	20 (51,3)	18 (52,9)	
YBÜ yatış süresi (gün)	14 (2-233)	34 (5-91)	0,003†
YBÜ yatış yeri			0,328†
<i>Acil</i>	14 (35,9)	13 (38,2)	
<i>Post-op</i>	15 (38,5)	8 (23,5)	
<i>Servis</i>	10 (25,6)	13 (38,2)	
YBÜ yatış nedeni			
<i>Cerrahi</i>	16 (41,0)	10 (29,4)	0,430‡
<i>Acil cerrahi</i>	8 (20,5)	2 (5,9)	0,093¶
<i>Elektif cerrahi</i>	8 (20,5)	8 (23,5)	0,978‡
<i>Medikal</i>	22 (56,4)	24 (70,6)	0,313‡
<i>Travma</i>	1 (2,6)	0 (0)	0,999¶
Yatışta MV durumu			0,823\$
<i>Yok</i>	12 (30,8)	10 (9,4)	
<i>NIMV</i>	2 (5,1)	3 (8)	
<i>IMV</i>	25 (64,1)	21 (61,8)	

Veriler; hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek-endüşük), †Mann Whitney U testi, ‡Olabilirlik oran testi, †Pearson'un Ki-Kare testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ¶ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, \$ Olabilirlik oran testi.

Tablo 5.3.'te gösterilen vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre ayrılan olguların takip bulguları gösterilmektedir. Tek doz tedavi alan grupta septik şok süresi istatistiksel anlamlı daha uzun bulundu ($p<0.01$), diğer parametrelerin karşılaştırılması istatistiksel benzer bulundu ($p>0.05$)

Tablo 5.3. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların takip bulguları

	Grup Tek Doz (n=39)	Grup İdame (n=34)	p-değeri
MV durumu			0.936†
<i>Yok</i>	8 (20.5)	9 (26.5)	
<i>NIMV</i>	2 (5.1)	2 (5.9)	
<i>IMV</i>	23 (59.0)	18 (52.9)	
<i>NIMV+IMV</i>	6 (15.4)	5 (14.7)	
IMV süresi	10 (1-150)	15 (1-66)	0.181‡
NIMV süresi	6 (1-20)	3 (2-15)	0.779‡
Sepsis/Septik şok/MODS gelişimi	25 (64.1)	20 (58.8)	0.825¶
Sepsis Gelişimi	21 (53.8)	17 (50.0)	0.926¶
<i>Süresi</i>	4 (2-93)	9 (3-30)	0.089‡
Septik şok Gelişimi	12 (30.8)	12 (35.3)	0.872¶
<i>Süresi</i>	7 (2-47)	3 (1-8)	0.008‡
MODS Gelişimi	10 (25.6)	7 (20.6)	0.817¶
<i>Süresi</i>	2 (1-9)	2 (1-5)	0.999‡
Trakeostomi açılması	5 (12.8)	3 (8.8)	0.716\$
ABY Gelişimi	14 (35.9)	9 (26.5)	0.540¶
<i>Süresi</i>	8.5 (3-28)	10 (3-30)	0.734‡
RRT Uygulanması	1 (2.6)	0 (%0.0)	0.999\$
<i>Süresi</i>	5 (5-5)	-	-

Veriler: hasta sayısı, %, ortanca (en yüksek-en düşük), † Olabilirlik oran testi, ‡Mann Whitney U testi, ¶Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, \$ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Vitamin D düzeyi düşük olup tek doz tedavi alan grup ile idame tedavi alan grup arasında olguların YBÜ sonuçlarının dağılımları yönünden incelendiğinde tek doz tedavi alan gruba göre idame tedavi alan grupta yoğun bakım sonucunda eve

taburcu edilenlerin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.028) diğer sonuçlar ise istatistiksel olarak benzerdir (p>0.05) (Tablo 5.4.).

Tablo 5.4. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların yoğun bakım ünitesi sonuçları

	Grup Tek Doz (n=39)	Grup İdame (n=34)	p-değeri
Devir	20 (51.3)	11 (32.4)	0.163†
Eve taburcu	6 (15.4)	14 (41.2)	0.028†
Exitus	10 (25.6)	7 (20.6)	0.817†
Palyatife taburcu	2 (5.1)	2 (5.9)	0.999‡
Rehabilitasyona sevk	1 (2.6)	0 (%0.0)	0.999‡

Veriler: hasta sayısı, %, † Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Vitamin D düzeyi düşük olup tek doz tedavi alan grup ile idame tedavi alan grup arasında olguların başka hastaneye sevk, eve taburculuk, palyatif bakıma taburculuk, rehabilitasyon merkezine sevk ve exitustan oluşan klinik sonuçlarının dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05). Her ne kadar istatistiksel olarak fark teşkil etmese de tek doz grubunun exitus yüzdesinin (%30,8) idame grubunun exitus yüzdesinden (%20,6) rakamsal olarak daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 5.5.).

Tablo 5.5. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokollerine göre olguların klinik sonuçları

	Grup Tek Doz (n=39)	Grup İdame (n=34)	p-değeri
Başka hastaneye sevk	1 (2.6)	0 (0.0)	0.999†
Eve taburcu	23 (59.0)	25 (73.5)	0.289‡
Exitus	12 (30.8)	7 (20.6)	0.471‡
Palyatife taburcu	2 (5.1)	2 (5.9)	0.999†
Rehabilitasyona sevk	1 (2.6)	0 (0.0)	0.999†

Veriler: hasta sayısı, %, † Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi.

Hastaların gelişinde ve takiplerindeki enfeksiyon odakları ve enfeksiyon etkenleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur (p>0.05).

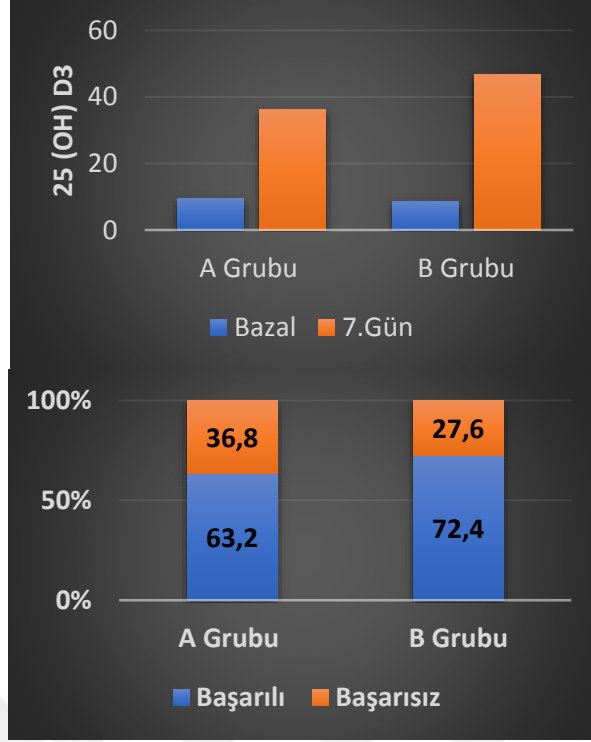
Vitamin D tedavisi alan grupların vitamin D düzeyleri tedavinin 8. ve 15. gününde kontrol edilmiştir. Ancak hastaların bir kısmı mortalite ya da servise devir nedeniyle YBÜ çıkışı yapılmıştır. Tedavi verilen 73 olgunun tedavi başlamasından 7. gününe kadar takibi ve tedavisi yapılabilmış olan tek doz grubundaki 19 ve idame grubundaki 29 olgunun vitamin D ve PTH seviyeleri kontrol edilerek sonuçlar iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Tedavinin 7. gününde yapılan bu karşılaştırmaya toplamda 48 olgu dahil olmuştur (Tablo5.6.).

Vitamin D takviyesini tek doz ve idame şeklinde alan hastaların 7. günde istatistiksel olarak vitamin D düzeyinin arttığı görülmüştür, olguların tamamı birlikte değerlendirildiğinde yine istatistiksel anlamlı artış mevcuttur ($p<0.001$) (Tablo 5.6.). İdame grupta vitamin D değişimi daha fazla görülüş olsa da istatistiksel olarak iki grup arasında değişim yüzdeleri açısından anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). (Şekil 1-2)

Tablo 5.6. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan ve takip edilebilen olgular içerisinde tedavi protokollerine ve izlem zamanlarına göre Vitamin D düzeyleri

	n	Bazal	7.gün	p †	Değişim	p ‡
Gruplar						0.102
<i>Tek Doz</i>	19	9.4 (3.0-29.0)	36.3 (4.5-90.0)	<0.001	24.3 (-7.3 – 85.1)	
<i>İdame</i>	29	8.6 (3.0-26.1)	46.7 (3.9-137.6)	<0.001	34.8 (-4.0 – 116.4)	
<i>Toplam</i>	48	9.2 (3.0-29.0)	40.9 (3.9-137.6)	<0.001	31.6 (-7.3 – 116.4)	

Veriler:hasat sayısı, ortanca (en yüksek-en düşük), † Tedavi grupları içerisinde bazal ile 7.gün arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Gruplar arasında bazale göre 7.günde Vitamin D düzeyinde meydana gelen değişimler yönünden yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi.



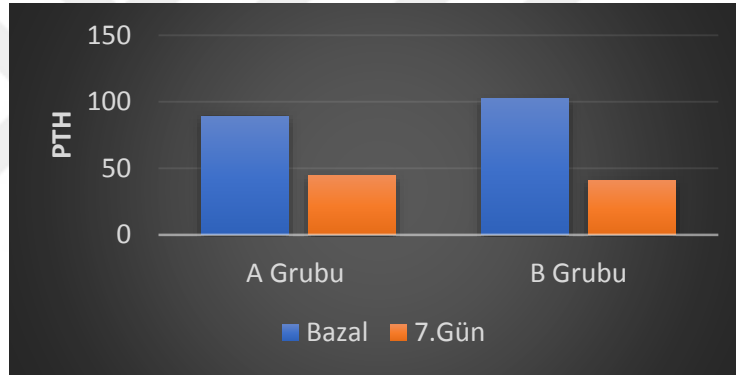
Şekil 1. İki grup arasındaki tedavinin 7. güne göre değişimi ve başarı oranları (Grup A = Grup Tek Doz, Grup B = Grup İdame)

Tablo 5.7.'de ancak tek doz grubunda geliş PTH düzeylerine göre 7. günde ölçülen PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmezken ($p=0.070$). İdame grupta ise geliş PTH düzeylerine göre 7.günde PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p=0.010$). Tedavi alan tüm olgular içerisinde de bazale göre 7.günde PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi ($p=0.002$). Bazale göre 7. günde PTH düzeylerinde meydana gelen azalma miktarları; idame grubunda fark edilir şekilde sayısal olarak daha fazla azalma olmasına rağmen, tek doz ve idame tedavi grupları arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.608$) (şekil-3)

Tablo 5.7. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan ve takip edilebilen olgular içerisinde tedavi protokollerine ve izlem zamanlarına göre Parathormon düzeyleri

	Bazal	7.gün	p †	Değişim	p ‡
Gruplar					0.608
<i>Tek Doz</i> (n=19)	89.3 (15.1-281.0)	44.8 (15.7-419.0)	0.070	-39.2 (-201.6 – 138)	
<i>İdame</i> (n=27)	102.5 (15.1-448.5)	40.9 (10.4-334.8)	0.010	-56.5 (-387.8 – 183.4)	
<i>Toplam</i>	101.3 (15.1-448.5)	43.8 (10.4-419.0)	0.002	-50.8 (-387.8 – 183.4)	

† Tedavi grupları içerisinde bazal ile 7.gün arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Gruplar arasında bazale göre 7.günde PTH düzeyinde meydana gelen değişimler yönünden yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi.



Şekil 2. Grup tek doz ve grup idamenin 7. gündeki Parathormon yanıtları (Grup A = Grup Tek Doz, Grup B = Grup İdame)

Tablo 5.8’de Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan hastalar içerisinde tek doz ve idame gruplarının kendi içlerinde karşılaştırıldığı belirlenen günlerde (Bazal (geliş): hastaların yatışının ilk 24 saati tercihen ilk 6 saatinde gece saat 02.00’de, 0. gün: hastaların tedaviye başladıkları günün gecesinde aynı saatte, 7. gün: hastaların tedavisinin başladığı günden itibaren 8. günün gecesinde alınan kanların sonuçlarını ifade etmektedir) laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması görülmektedir.

Tek doz grupta düzeltilmiş Ca düzeyleri 0. Gün, bazale ve 7.güne göre daha yüksek saptanmış ($p=0.012$), bazale göre 0. ve 7.gün iyonize Ca düzeyinin daha yüksek saptanmış ($p=0.003$), diğer laboratuvar parametrelerinde tek doz grupta

Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.025$) (Tablo5.9.).

İdame grupta WBC, nötrofil, PCT düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup söz konusu farka neden olan durum bazale ve 0.güne göre 7.gün WBC düzeyinin daha düşük saptanmış olmalarıdır ($p<0.001$, $p=0.019$, ($p=0.003$). İdame grupta bazale göre 7. günde AKŞ, kreatinin, laktat seviyeleri istatistiksel çok anlamlı gerilemiştir ($p<0.001$). Aynı gruptaki, belirlenmiş zamanlardaki GFR düzeyleri bazale göre 7.gün istatistiksel anlamlı olarak artış göstermiştir olmasıdır ($p<0.001$). Total Ca seviyesi idame grupta o. Güne göre 7. Gün anlamlı artış göstermiştir (<0.001) Bazal ile karşılaştırıldığında 7.günün sonunda laktat düzeyleri tek doz grubunda artış gösterirken, idame grubunda azalmaktadır Laktat düzeylerinde meydana gelen değişim miktarları gruplar arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılığa yol açmaktadır ($p=0.002$) (Tablo 5.8.).

Tablo 5.8. Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokolleri ve izlem zamanlarına göre laboratuvar ölçümleri

	n	Bazal	0.gün	7.gün	p-değeri †
WBC (K/uL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	16.2 (5.1-29.1)	12.6 (5.9-27.7)	10.7 (4.4-23.1)	0.088
<i>Grup İdame</i>	30	13.5 (3.5-32.4) ^a	12.4 (4.8-24.5) ^b	9.7 (5.2-25.9) ^{a,b}	<0.001
Total Ca (mg/dL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	21	7.7 (5.5-8.9)	8.1 (7.1-9.4)	8.0 (6.1-9.5)	0.079
<i>Grup İdame</i>	25	8.0 (6.6-9.4)	8.1 (7.0-9.5) ^b	8.7 (7.7-10.6) ^b	<0.001
Düzeltilmiş Ca					
<i>Grup Tek Doz</i>	34	8.7 (6.9-9.4) ^c	9.0 (7.2-10.5) ^{b,c}	8.7 (1.1-10.2) ^b	0.012
<i>Grup İdame</i>	32	8.9 (0.05-10)	9.1 (8.3-10.1)	9.5 (1.1-11.3)	0.052
İyonize Ca (mmol/L)					
<i>Grup Tek Doz</i>	18	1.07 (0.87-1.19) ^{a,c}	1.11 (0.95-1.28) ^c	1.13 (0.93-1.29) ^a	0.003
<i>Grup İdame</i>	26	1.07 (0.77-1.30)	1.11 (1.02-1.21)	1.10 (0.79-1.33)	0.200
CRP (mg/L)					
<i>Grup Tek Doz</i>	21	86.8 (4.4-392)	92.4 (21.3-232.0)	66.7 (5.3-409)	0.717
<i>Grup İdame</i>	26	63.6 (3.0-370)	88.7 (9.9-293.0)	79.7 (5.9-160)	0.341
PCT (ng/mL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	20	0.66 (0.05-21.86)	0.27 (0.08-1.40)	0.28 (0.05-30.57)	0.116
<i>Grup İdame</i>	28	0.83 (0.03-112.65) ^a	0.49 (0.05-50.54) ^b	0.23 (0.04-2.33) ^{a,b}	0.019
AKŞ (mg/dL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	21	137 (72-285)	113 (61-335)	110 (52-236)	0.084
<i>Grup İdame</i>	29	176 (93-292) ^a	134 (71-346)	131 (65-278) ^a	<0.001

Veriler: laboratuvar değerleri, ortanca (en yüksek- en düşük), † Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Bazal ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.0083), b: 0.gün ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0083), c: Bazal ile 0.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.0083).

Tablo 5.8. (Devam) Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokolleri ve izlem zamanlarına göre laboratuvar ölçümleri

	n	Bazal	0.gün	7.gün	p-değeri
Üre (mg/dL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	46.0 (2.3-169.3)	41.6 (10.3-211.6)	51.9 (17.0-188.0)	0.554†
<i>Grup İdame</i>	30	70.7 (10.1-194)	70.8 (8.4-194.5)	65.5 (21.4-192.8)	0.792†
Kreatinin(mg/dL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	0.92 (0.3-2.9)	1.05 (0.3-4.7)	0.92 (0.3-2.8)	0.036†
<i>Grup İdame</i>	30	1.19 (0.4-2.9) ^a	0.94 (0.3-4.0)	0.8 (0.3-2.7) ^a	<0.001†
Mg (mg/dL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	1.2 (0.8-7.7)	1.9 (1.4-2.7)	1.8 (0.7-2.6)	0.261†
<i>Grup İdame</i>	28	1.9 (1.3-2.8)	2.0 (1.5-2.9)	2.0 (1.5-2.5)	0.867†
P (mg/dL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	21	3.1 (1.3-6.6)	3.0 (0.4-4.6)	3.6 (2.0-7.7)	0.722†
<i>Grup İdame</i>	27	3.3 (1.7-6.0)	3.1 (1.9-4.9)	3.4 (2.4-4.9)	0.087†
Albümin (g/dL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	2.79±0.76	2.73±0.40	2.74±0.48	0.907‡
<i>Grup İdame</i>	30	3.04±0.62	2.81±0.44	2.82±0.39	0.157‡
AST (U/L)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	28.5 (8.0-678)	20.0 (11.0-77)	31.0 (14.0-1183)	0.395†
<i>Grup İdame</i>	30	28.0 (13.0-236)	29.6 (12.0-126)	32.5 (8.0-135)	0.662†
ALT (U/L)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	15.5 (7.0-418)	12.0 (1.0-65)	25.0 (4.0-1377)	0.111†
<i>Grup İdame</i>	30	18.5 (4.0-210)	24.5 (8.0-103)	28.0 (8.0-216)	0.267†

Veriler: laboratuvar veriler, ortanca(en yüksek-en düşü), ± standart sapma, † Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0.025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0.025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Bazal ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.004).

Tablo 5.8. (Devam) Vitamin D düzeyi düşük olup tedavi alan olgular içerisinde tedavi protokolleri ve izlem zamanlarına göre laboratuvar ölçümleri

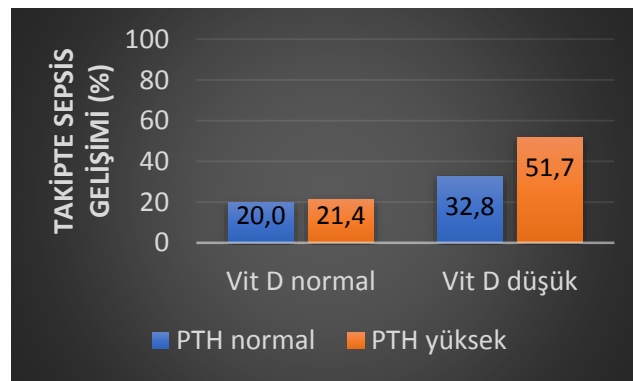
	n	Bazal	0.gün	7.gün	p-değeri †
Nötrofil (K/uL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	20	13.7 (4.4-27.9)	9.7 (4.3-24.6)	8.0 (3.4-19.6)	0.127†
<i>Grup İdame</i>	29	12.1 (5.8-30.0) ^a	10.9 (4.3-22.3) ^b	8.1 (3.3-24.0) ^{a,b}	0.003 ‡
Hb (g/dL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	9.9±2.41	10.0±1.67	9.8±2.51	0.930‡
<i>Grup İdame</i>	30	11.3±2.62 ^a	10.5±2.00 ^b	9.7±1.86 ^{a,b}	<0.001 ‡
HTC (%)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	31.5±7.4	31.0±6.2	30.3±5.4	0.825‡
<i>Grup İdame</i>	30	35.2±8.0 ^a	33.3±6.0 ^b	30.8±6.0 ^{a,b}	<0.001 ‡
Trombosit (K/uL)					
<i>Grup Tek Doz</i>	22	232 (55-887)	262.5 (68-761)	262.5 (43-553)	0.654†
<i>Grup İdame</i>	30	193 (14-327)	214 (27-467)	261.5 (67-798)	0.048†
Laktat (mmol/L)					
<i>Grup Tek Doz</i>	12	1.0 (0.7-2.2)	1.3 (0.7-2.6)	1.5 (0.5-8.4)	0.203†
<i>Grup İdame</i>	17	1.9 (0.8-11.4) ^a	1.3 (0.5-2.4)	1.1 (0.7-2.1) ^a	0.004 ‡
GFR(mL/dk/1,73m²)					
<i>Grup Tek Doz</i>	20	84 (14-178)	81.5 (21-177)	85 (17-178)	0.025†
<i>Grup İdame</i>	27	55 (20-122) ^a	68 (14-122)	82 (20-125) ^a	<0.001 ‡

Veriler: laboratuvar değerleri, ortanca (en yüksek-en düşük), † Friedman testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0.025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0.025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, a: Bazal ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001), b: 0.gün ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).

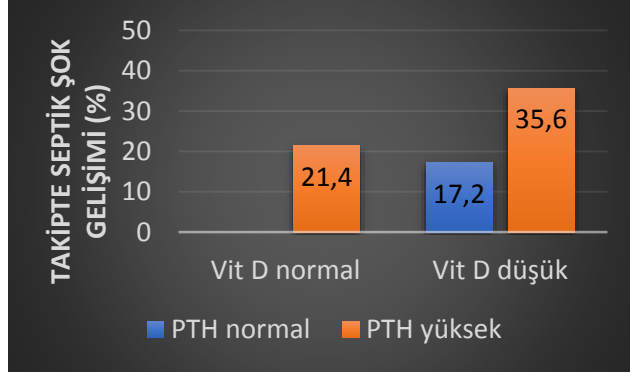
Geliş PTH düzeyi normal olan 74 hastanın içerisinde 10 hastanın geliş vitamin D düzeyi düşük, 64 hastanın geliş vitamin D düzeyi yüksektir, geliş PTH düzeyi yüksek olan 132 hastanın 14'ünün geliş vitamin D düzeyi normal, 118'inin geliş vitamin D düzeyi düşüktür. Geliş vitamin D düzeyi normal 24 hastanın oluşturduğu grupta geliş PTH düzeyi normal 10 hasta, geliş PTH düzeyi yüksek 14 hasta mevcuttur. Geliş vitamin D düzeyi düşük olan 182 hastanın geliş PTH düzeyi normal 64 hasta, geliş PTH düzeyi yüksek 118 hasta mevcuttur. Bu hasta gruplarının birbirleriyle karşılaştırılıp yatışı sırasındaki: MV ihtiyacı, sepsis, septik şok, MODS, ABY gelişimi, RRT uygulaması sıklıkları ve süreleri karşılaştırılmıştır.

Gruplar arasındaki karşılaştırma sonucunda geliş PTH değeri yüksek, geliş vitamin D değerinin düşük olarak bulunduğu 118 kişilik hasta grubunda diğer hasta gruplarına (PTH yüksek vitamin D normal, PTH normal vitamin D normal ve düşük, vitamin D düşük PTH normal olan gruplar) göre takiplerinde sepsis, septik şok, MODS, ABY gelişme sıklığı Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($0.001 < p < 0.05$) (Tablo6.2.) Diğer gruplar ve diğer parametrelerle yapılan karşılaştırılmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$)

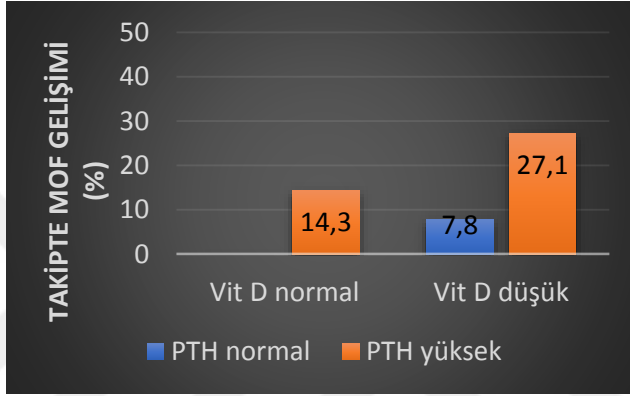
Şekil 4 ve 5'te gösterildiği gibi geliş PTH ve geliş vitamin D düzeyinin her ikisinin de normal olduğu septik şok ve MODS gelişen hasta yoktur.



Şekil 3. Grupların takip sırasındaki sepsis gelişimlerinin şematik gösterimi



Şekil 4. Grupların takipte septik şok gelişiminin şematik gösterimi



Şekil 5. Grupların takipte çoklu organ disfonksiyonu gelişiminin şematik gösterimi

Tablo 6.1. Vitamin D ve PTH düzeylerine göre takip bulguları yönünden frekans dağılımı

	Vit D normal	Vit D düşük	p-değeri †
Sepsis gelişimi			
<i>PTH normal</i>	2/10 (20)	21/64 (32.8)	0.715¶
<i>PTH yüksek</i>	3/14 (21.4)	61/118 (51.7)	0.063\$
p-değeri ‡	0.999¶	0.014#	
Septik şok gelişimi			
<i>PTH normal</i>	0/10 (0)	11/64 (17.2)	0.341¶
<i>PTH yüksek</i>	3/14 (21.4)	42/118 (35.6)	0.380¶
p-değeri ‡	0.239¶	0.015\$	
MODS gelişimi			
<i>PTH normal</i>	0/10 (0)	5/64 (7.8)	0.999¶
<i>PTH yüksek</i>	2/14 (14.3)	32/118 (27.1)	0.518¶
p-değeri ‡	0.493¶	0.004\$	
ABY gelişimi			
<i>PTH normal</i>	1/10 (10)	13/64 (20.3)	0.676¶
<i>PTH yüksek</i>	3/14 (21.4)	45 (38.1)	0.350\$
p-değeri ‡	0.615¶	0.022\$	
RRT uygulanması			
<i>PTH normal</i>	0/10 (0)	2/64 (3.1)	0.999¶
<i>PTH yüksek</i>	3/14 (21.4)	7/118 (5.9)	0.073¶
p-değeri ‡	0.239¶	0.497¶	

Veriler: hasta sayıları, %, † PTH düzeyi sabit tutulduğunda Vit D düzeyi normal ve düşük olan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Vit D düzeyi sabit tutulduğunda PTH düzeyi normal ve yüksek olan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, \$ Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare test, # Pearson'un Ki-Kare testi.

5. TARTIŞMA

Vitamin D, birçok hücre ve dokuda varlığı kanıtlanmış spesifik reseptöre (VDR) sahip steroid yapılı bir hormondur [67] ve pleiotropik, genomik, genomik olmayan yollarla etki gösterir [58]. Kritik hastalarda vitamin D eksikliği nedenleri normal toplumla benzemekte, ancak bunlarla sınırlı kalmamaktadır. YBÜ'deki hastalara uygulanan, girişimsel işlemler, sıvı tedavisi, ekstrakorporeal membran oksijenatörleri, plazma değişimleri ve kardiyovasküler cerrahiler de vitamin D düzeyi eksikliğine yol açan nedenlerdendir. Biyolojik olarak aktif vitamin D'nin oluşum aşamasında eksikliğe sebep olan hepatik, renal, paratiroid gibi dokulardaki fonksiyon bozukluğu durumlarının diğer hastalara göre kritik hastalarda daha sık görülme olasılığı yüksektir. Ancak tüm dünyada YBÜ'lerde yatan kritik hastalarda vitamin D eksikliği sıklığının %60'lardan %100'lere [16, 51] kadar değişken ve yüksek düzeylerde görülmesinin nedenlerinin bunlarla sınırlı kalmadığı düşünülmektedir. Bunlarla birlikte henüz kritik hastalıkta vitamin D eksikliği etiopatogenezi yeterince aydınlatılamamıştır [64]. Vitamin D eksikliği prevalansının kritik hastalık grubunda yapılan araştırmalar arasında geniş ve farklı dağılımlarla seyretmesinin öncelikli nedeni hastaların çalışmaya dahil edildiği zamandır. Nokta prevalans ölçümünün yapıldığı çalışmalar için bu durumun önemi daha da artmaktadır. Çünkü vitamin D eksikliği mevsimsel değişiklik göstererek kuzey yarımkürede kış mevsiminde daha sık görülmektedir [62]. Ayrıca, sirkadiyen ritme uygun çalışan vitamin D ve PTH'nın [50] serum düzeylerinin günün farklı saatlerinde ölçülmesi de farklı sonuçlara neden olmaktadır. Bunların dışında hastaya ait faktörlerden damarın içindeki ve dışındaki sıvı durumu, damar duvar geçirgenliği ve taşıyıcı proteinlerin yapım ve atılımındaki değişiklikler de o andaki vitamin D düzeyi ölçümlerini etkilemektedir. Etiopatogenez tam olarak aydınlatıldığında bu nedenler daha da genişletilebilir. Vitamin D düzeylerinin kritik hastalığa yol açtığı tezinden yola çıkarak yapılan araştırmalarda, kritik hastalığın kendisinin de vitamin D eksikliğine yol açabileceği kabul edilmektedir. Tüm bu nedenlerle kritik hastalıklardaki vitamin D eksikliği prevalansı yüksek sıklıkta ve geniş varyasyonlarda görülmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da serum vitamin D ölçümleri günün aynı saatinde yapıldı. Vitamin D eksikliği görülme sıklığı ise tam bir yıllık takip sonucunda %88 olarak bulundu.

Her yıl tüm dünyada YBÜ'ye milyon hasta giriş çıkışı olmakta ve milyonlarca lira harcanmaktadır. Tüm bunlar nedeniyle yoğun bakım klinik gidişatını iyileştirmek için birçok araştırma yapılmaktadır ve vitamin D eksikliği ve tedavisi ile ilgili çalışmalar da bunlardan biridir. Lee ve ark. 2009 yılında [56] YBÜ'de yatan kritik hastaların sepsis, kardiyak ve metabolik bozukluklar gibi morbiditelerinin düşük vitamin D seviyeleri ile ilişkili olabileceğini raporlamışlardır. Bu ilk raporun ardından YBÜ'de vitamin D eksikliği kritik hastalık ilişkisi konulu araştırmalar hız kazanmıştır. Moromizato ve ark.'nın 2013'te yayınladığı, toplamda 2399 hastanın dahil olduğu çift merkezli kohort çalışmalarında hastaneye yatışlarında vitamin D eksikliği tespit edilen hastalarda sepsis görülme sıklığının arttığını ve vitamin D düzeyi düşük olan sepsis hastalarının mortalite açısından yüksek risk taşıdıklarını bildirmişlerdir [4]. Quraishi ve ark.'nın 100 cerrahi hasta ile yaptığı prospektif çalışmada ise YBÜ yatışında taranan hastaların vitamin D seviyelerinin yatış süresi, yeniden yatış ve mortalite riskini artırdığını belirlemişlerdir [16]. Bu çalışmanın birincil amacı esasen sıvı kaymalarının ve protein eksikliklerinin görüldüğü YBÜ hasta topluluğunda vitamin D metabolitlerinin ve fraksiyonlarının birbirlerine olan üstünlüklerini araştırmaktır [16]. Ancak klinik rehberlerce de önerilen total serum 25(OH)D'nin diğer metabolitlerine göre daha stabil bir metabolit olduğunu ve YBÜ kalış süresi, yeniden yatış ve mortaliteyi belirlemek adına metabolitlerin ve fraksiyonlarının, birbirlerine üstünlükleri olmadığını bildirmişlerdir [16]. Amrein ve ark.'ı ilk yaptıkları pilot çalışmadan [68] sonra 2014 yılında YBÜ yatış süreleri boyunca en az bir defa vitamin D düzeyi ölçülmüş 655 hastayı retrospektif olarak inceledikleri araştırmayı yayınlamışlardır. Çalışmalarında YBÜ'de vitamin D düşüklüğünün sıkça görüldüğünü, mevsimsel değişkenlik ile güçlü bağlarının olduğunu, mortalite nedenleri ile ilişkili olduğunu, ölümcül sepsise yol açtığını, ek olarak yazılarında vitamin D preparatlarının diğer adjuvan tedavilere göre daha ucuz, kolay erişilebilir ve güvenilir olduğunu vurgulamışlardır [62]. Son yıllarda yayınlanan gözlemsel çok merkezli FINNAKI kohort çalışmasında bir yıl boyunca YBÜ'ye kabul edilen acil medikal hastalar ile elektif postoperatif cerrahi hastalarının arasından seçilen ciddi sepsis veya septik şok olan 610 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların yatışının ilk 24 saatindeki vitamin D düzeylerine bakılmıştı. Bu hasta grubunda (sepsis septik şok olan 610 hasta) vitamin D eksikliğinin 90 günlük mortalite ile ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir [17]. İyi dizayn edilmiş, geniş kapsamlı ve daha spesifik gruplara eğilmiş bu çalışmanın

sonucu diğerk çalışmaların sonuçlarının tam tersi yönündedir. Kritik hastalarda 2014 yılında yapılan bir meta-analizde vitamin D eksikliği mortalite ile ilişkili ve belki de enfeksiyon ve sepsis gelişimi için bir risk faktörü sonucuna ulaşılırken [69], ertesı yıl yapılan bir başka meta-analizde vitamin D düzeyi düşük kritik hastalarda sepsisin sıklığının artmış olduğu, ancak sepsis tanısı alan hastalarda vitamin D düzeylerinin anlam taşımadığı bildirilmiştir [12]. Daha güncel bir meta-analizde vitamin D takviyesinin mortaliteyi azaltmadığı raporlanmıştır [70]. Bütün bu çalışmaların sonucunda günümüzde yoğun bakımdaki kritik hastalıkta vitamin D'nin rolü henüz tam olarak anlaşılmamıştır [64]. Tek ortak noktalarının kritik hastalık durumu olduğu ve birçok farklı komorbiditye barındıran, her birinin ayrı hem fiziksel hem de psikolojik olarak çok büyük titizlikle takip ve tedavilerinin sağlanması gereken hastaların, vitamin D gibi pleiotropik etkileri olan bir hormonla ilişkisinin net olarak belirlenmesi oldukça zordur.

Çalışmamıza dışlanma kriterlerini karşılamayan, YBÜ'de 24 saatten daha uzun süre kalacağını düşündüğümüz tüm hastalar dahil edilmiş ve 24 saatten önce YBÜ çıkışı yapılan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların %88'i vitamin D düzeyi düşük olan grupta, %12'si normal olan gruptadır. Bu iki grup arasında demografik özelliklerinde, APACHE-II, GKS skorlamalarında fark yokken yatışı sırasında hesaplanan ve organ yetmezliğinin göstergesi olan SOFA skorlarının ortalaması istatistiksel olarak vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda daha yüksektir (Tablo 1.2.). Hastaların takipleri sırasındaki sepsis görölme sıklığı da yine vitamin D düzeyi düşük olan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 1.4.). Vitamin D eksikliğinin kritik hastalarda kötü klinik gidişata eşlik ettiğini varsayarak incelemeye devam ettiğimizde aynı sonuçları septik şok, MODS, ABY gelişimi ve mortalite oranları için de görmeyi beklerken söz konusu parametrelerin her ne kadar rakamsal olarak vitamin D düzeyi düşük olan grupta belirgin daha yüksek olduğu görölse de bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Elde edilen bulguları vitamin D düzeyi düşük olan grubun içinde vitamin D desteği almış hastaların da bulunmasına ve klinik sonucu iyileştirmiş olmalarına bağlamaktayız. Sepsis, septik şok, MODS görölen hastalardaki vitamin D eksikliği sıklığını sırasıyla inceleyecek olursak: 48 sepsis hastasının %91,6'sında, 27 septik şok hastasının %92,5'inde ve MODS gelişen 15 hastanın %93,33'ünde vitamin D seviyesi Amerikan Endokrin Derneği tarafından belirlenen sınır değerin altındadır (30ng/mL).

YBÜ'lerin karışık, değişken mozaği ve vitamin D'nin henüz tam olarak aydınlatılamamış multisistemik etkileri ile kullanılacak sınır değerlerin dahi henüz netleşmemiş olması kritik hastalarda yapılan araştırmaların sonuçlarını etkilemekte ve YBÜ'de yapılan vitamin D çalışmalarını oldukça kompleks hale getirmektedir. Çalışmamızda vitamin D eksikliği, sepsis ve mortalite ilişkisini daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyabilmek amacıyla, vitamin D eksikliği düzeylerini FINNAKI çalışmasında olduğu gibi 0-10 ng/mL arası ciddi eksiklik, 10-19 ng/mL arası eksiklik, 20-29 ng/mL arası yetersizlik olarak subgruplara ayırarak inceledik. Amrein ve ark. [23] ve Nair ve ark. [59] yaptığı randomize kontrollü çalışmalarda da vitamin D seviyelerini farklı düzeylerde olsa da yine bizimki gibi subgrup analizler kullanılmıştır. Çalışmamızda vitamin D düşüklüğü görülen gruptaki hastaların 113 (%61)'ü ciddi eksiklik, 45 (24,3)'i eksiklik, 27 (14,5)'si yetersizlik kategorisinde yer almaktadır. Ciddi eksiklik grubundaki hastaların SOFA düzeylerinin, sepsis, septik şok, MODS görülme sıklıklarının, mortalite oranlarının vitamin D düzeyi normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması, vitamin D eksikliğinin kritik hastalarda morbidite ve mortalite ile ilişkin olduğunu desteklemektedir. Bununla beraber yetersizlik kategorisindeki hastalarda gelişen sepsis, septik şok, MODS oranlarının ciddi eksiklik grubundaki hastalarla neredeyse aynı düzeyde olması ve yine yetersizlik kategorisindeki hastaların mortalite oranlarının vitamin D seviyeleri daha düşük olan eksiklik kategorisindeki hastalardan istatistiksel olarak daha yüksek olması, bir önceki karşılaştırmada bahsedilmiş olan vitamin D eksikliğinin kritik hastalarda morbidite ve mortalite ile ilişkin olduğu sonucuna zıt düşmektedir. Nedenini araştırmak için yetersizlik grubunun diğer eksiklik ve ciddi eksiklik grubundaki hastalardan ayıran özelliklerini incelediğimizde yetersizlik grubundaki hastaların YBÜ yatışlarının (18 (%66,7)) eksiklik (24 (%53,3)) ve ciddi eksiklik (55 (%48,7)) gruplarındaki hastalara göre daha büyük bir kısmının postoperatif cerrahi hastalar olduğu ve bu hastaların yarısına yakınının acil cerrahi sonrası YBÜ'ye kabul edildiğini tespit ettik. Aynı hasta grubunda dikkat çeken bir başka özellik ise YBÜ'ye ilk yatışında alınan kültürlerin alındığı yerlerdir. Üreme sayısında trakeal aspirasyon kültürlerinde en sık, idrar kültürlerinde ise ikinci sıklıktadır (trakeal aspirat üreme sıklığı yüzdeleri; yetersizlik %25, eksiklik %16,7, ciddi eksiklik %17,6, idrar kültürü; yetersizlik %8,7, eksiklik 0, ciddi eksiklik 12,9). Takipleri sırasında alınan kültürlerin sonucunda da yine aynı hasta grubunda trakeal aspirat ve idrar kültürleri pozitifliği yüzdesi belirgin bir farkla yüksektir. Her ne

kadar istatistiksel anlam oluşturmaya da aynı kültür odaklarındaki sayıca yüksek pozitiflik oranı ve diğer gruplara göre acil cerrahi hastalarının daha yüksek oranda bulunması birbiriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber esas problemin kritik hastalarda vitamin D eksikliği seviyelerini belirlemek için standart bir sınır değeri tespit edilememiş olması ve vitamin D düzeylerinin intravasküler sıvı durumu, damar permeabilitesi, akut inflamasyon, taşıyıcı proteinlerin miktarı gibi birçok faktörden kolayca etkilenmesi olduğu düşünülmektedir. Klinik rehberlerde bu düzeyler belirlenirken, insanların kalsiyum-vitamin D-PTH aksına ilişkin kas-iskelet sistemi sağlığını iyileştiren değerlerin dikkate alındığı vurgulanmaktadır [9, 44]. Ancak bu komplike ve artmış ihtiyaca sahip olduğu düşünülen hasta grubu için belirlenen sınırlar, büyük olasılıkla olması gerekenden daha düşük seviyede kalmaktadır ve doğal olarak sınırdaki hasta grupları olan kritik hastalarla yapılan araştırmaların sonucunu etkilemektedir. Zaten raşitizm tanısı ile başlayan yıllarca süren vitamin D kas-iskelet sistemi ilişkisi araştırmalarının ancak üretebildiği sonuçların son birkaç dekada vitamin D'nin diğer sistemlerle olan ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar sonucunda hızlıca ortaya konması beklenemez. Ancak takviyesi ucuz, kolay ve güvenilir olan vitamin D preparatlarının, oldukça yüksek mortaliteye ve yüksek harcamalara neden olan YBÜ hastalarının klinik gidişatına olan pozitif etkilerini ortaya çıkarmak için kritik hastalarda optimum vitamin D seviyelerinin belirlenmesi açısından beklemek de doğru olmayabilir.

Normal hasta popülasyonunda olduğu gibi kritik hastalarda da henüz sağlıklı vitamin D ölçümleri elde etmek için hangi metabolitinin hangi formunun ölçülmesi gerektiği netleşmemiştir. Kritik hastaların multisistemik patolojileri, normal popülasyonda dahi henüz kesinleşmemiş sonuçları daha da karmaşıklarıdır. Bilindiği üzere vitamin D'nin dolaşımında büyük bir kısmı VDBP'ye bağlı, geri kalanın büyük bir kısmı ise albumine bağlıdır, az bir miktar da serbest halde bulunmaktadır. Bir kısım vitamin D ise lipoprotein lipaz üreten dokulara dağılmış haldedir. Kritik hastalarda etkin vitamin D düzeyini değiştiren faktörlerden biri vitamin D'nin akut aktif hastalık döneminden etkilenmesi ve metabolizmasının bilinmeyen bir yönde değişmesi, diğeri ise kritik hastalara uygulanan sıvı tedavisinin sonucu oluşan hemodilüsyonun vitamin D düzeylerinde yine ölçümlenemeyen düşüklüğe yol açmasıdır. Benzer mekanizmalarla vitamin D'nin bağlandığı proteinlerde de değişkenlik olmaktadır. Bir negatif akut faz reaktanı

olan VDBP'nin akut inflamasyonda karaciğer sentezi azalmakta, hemodülsiyon ve damar duvar geçirgenliğinin artışı ölçümleri sağlıksızlaştırmaktadır. Tüm bunların sonucunda, teorik olarak mevcut değişkenlerin sayısının azaltılarak sadeleştirildiği ölçümler olan biyoyararlanımı yüksek veya serbest fraksiyonlarının kritik hastalarda klinik olarak daha açık ve doğru sonuçlar verebileceği düşünülmüş, bu konuyla ilgili araştırmalar yapılmıştır [16]. Araştırmaların sonucunda toplam 25(OH)D düzeyinin bakılmasının diğer ölçüm yöntemleri ile bir fark oluşturmadığı, üstelik farklı fraksiyonlarının hesaplanması için serum VDBP seviyelerinin ölçümü gerektiği ve laboratuarlarda belirlenen VDBP düzeyinin genelde klinisyenlerin eline geç ulaşmasının ince bir çizgide olan kritik hastaların klinik sonuçlarını ve araştırmaların seyirini etkilediği raporlanmıştır [16, 23, 44, 65]. Klinik rehberler normal populasyonda total serum 25(OH)D'nin yarı ömrü uzun, konsantrasyonu yüksek ve güvenilir olduğu için tanı takip ve tedavi sırasında bu metabolitin total formunun kullanılmasını önermektedir [9]. Biz de çalışmamızda ölçü birimi olarak klinik rehberlerin önerdiği total serum 25(OH)D seviyelerini kullandık.

Biyolojik olarak işlevsel aktif vitamin D seviyeleri: PTH, FGF-23 ve bazı inflamatuvar mediyatörler ile düzenlenmektedir [5, 24]. YBÜ'de vitamin D-PTH-kalsiyum aksı ile ilgili yapılan çalışmalar serum vitamin D seviyesi düşüklüğüne yanıt olarak yükselen PTH seviyelerini kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirmişlerdir [71, 72]. Neden olarak ise kritik hastalarda sık görülen hipokalseminin olabileceğini söyleyen çalışmalar mevcutken kalsiyum seviyelerinin düzeltilmesinin potansiyel yararı tam olarak gösterilememiştir [14, 73]. Bazı klinisyenler bu açıklanamayan vitamin D-PTH-Ca aksındaki değişikliklerin ve klinik sonuçlarının doku düzeyinde aktif tam olarak ölçülemeyen vitamin D seviyeleri ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir [14]. Yaşlı hastalarda vitamin D ile PTH ilişkisinin düşmeye ve kırıklara olan etkisini inceleyen bir çalışmada da, serum vitamin D seviyesinin düşüklüğüne cevap olarak artmış PTH seviyelerine sahip hastaların mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur [74]. Primer hiperparatiroidizmde artmış PTH düzeylerinin inflamatuvar belirteçleri stimüle etmesi sonucu ateroskleroz gelişimine neden olduğu ve ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir [75]. Üriner ve kas iskelet sistemi fizyopatolojisi ile ilgili yapılan bir takım çalışmalarda da yine PTH'nın inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [76-78]. Yapılan çalışmalar PTH'nın T hücre regülasyonunda yer alan NFAT (Aktif T

hücrelerinin Nükleer Faktörü) sinyal yolunu doğrudan aktive ederek sepsis ve kritik hastalarda görülen diğer birçok morbiditenin patofizyolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir [71, 79]. Ancak literatürde kritik hastalarda PTH'nın inflamasyon üzerine olan etkinliğini araştıran bir yayın henüz bizim bilimiz dahilinde yoktur. Toplamda 210 hastanın dahil edildiği çalışmamızın üç hastada PTH seviyeleri alt sınırın altında gelmiş olup istatistiksel anlam ifade etmeyeceği için bir hastanın da PTH düzeyi olmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Toplamda 206 hastanın geliş PTH değerlerine göre %35,92'sinin YBÜ yatışındaki bazal serum PTH değerleri normal düzeylerde iken %64,07'sinin YBÜ yatışındaki bazal serum PTH değerleri yüksek düzeylerde bulunmuştur. Bu iki grubun demografik verilerinde farklılıklar tespit edilmiş olup serum PTH düzeyi yüksek olan grubun hem yaşı hem de VKİ, diğer gruba göre anlamlı daha yüksektir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz bu sonuçlar literatürdeki başka çalışmaların sonuçları ile benzerdir [74, 80]. Ancak obezitenin düşük serum vitamin D düzeyi ile ilişkisini inceleyen yayınlara [42, 44] daha sık rastlanmakla birlikte çalışmamızda vitamin D düzeylerinin düşüklüğü ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır. PTH düzeyi yüksek ve normal olan grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen yaş ve VKİ ile ilişkili bulguların her ne kadar diğer klinik parametreleri ve sonuçları etkileyebileceğini düşünsek de bu sonuçlar doğrudan yüksek PTH seviyeleri ile ilişkilidir.

Klinik rehberler immobilité ve kapalı giyim tarzının serum vitamin D seviyesi düşüklüğü için birer risk faktörü olduğunu söylemektedirler, ancak bizim çalışmamızda vitamin D seviyesi düşük hastalarla normal olan hasta grubu arasında kapalı giyim tarzı ve immobilité açısından böyle bir farka rastlanmazken serum PTH seviyeleri yüksek ve normal olan gruplar karşılaştırıldığında yüksek olan grupta görülme sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Demografik verilerin dışında hastaların yatışı sırasında ölçülen ve yoğun bakım prognozunu belirttiği kabul edilen APACHE-II, SOFA, GKS skorlamaları ile serum PTH yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca PTH seviyesi yüksek olan hastalarda YBÜ yatış sırasında kaydedilen sepsis, septik şok ve MODS görülme sıklığı da oldukça anlamlı yüksek bulunmuştur. PTH seviyesi yatışta yüksek olan bu hastaların yoğun bakım yatış sürelerinin de PTH seviyesi normal olan gruba göre anlamlı olarak uzun olduğu saptanmıştır (Tablo 3.2.). Serum PTH seviyesi yüksek olan hastaların takipleri sırasında sepsis, septik şok, MODS ve

ABY gelişme sıklığı serum PTH seviyesi düşük olan hastalara göre yine anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 3.3.). Ek olarak, PTH seviyesi yüksek olan grup yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir. PTH seviyelerine göre belirlenen iki grubun vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla beraber serum vitamin D ve PTH düzeylerinin her ikisinin birlikte etkinliğini incelediğimizde: plazma vitamin D düzeyi düşüklüğüne PTH düzeyi yüksekliği ile cevap vermiş olan grubun sepsis, septik şok, MODS, ABY sıklığı diğer gruplara (PTH düzeyi yüksek, vitamin D düzeyi normal; PTH düzeyi normal, vitamin D düzeyi düşük; PTH düzeyi normal, vitamin D düzeyi normal) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Bütün bu bulgular PTH yüksekliğinin sonuçları etkilediğini ve yüksek PTH düzeylerinin kritik hastalarda kötü klinik gidişat ile yüksek oranda birlikteliği olduğunu göstermektedir. Yakın zamanda hücresel düzeyde yapılmış çalışmalardan elde edilen serum PTH yüksekliklerinin patofizyolojik olarak inflamasyonu alevlendirdiği bulgularının, bizim PTH yüksek grupta elde ettiğimiz sonuçlarla ilgili olabileceği düşünülmektedir [71, 75]. PTH yüksekliğinin istatistiksel sonuçlarının, vitamin D düşüklüğü istatistiksel sonuçları ile karşılaştırılması klinik gidişata olan etkilerinin daha güçlü olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda YBÜ'ye yatan kritik hastalarda saptanan yüksek vitamin D eksikliği prevalansının, vitamin D eksikliğinin klinik parametrelerin değerlendirilmesi için gerekli olan seçicilik özelliğini kaybetmesine neden olduğu düşünülmektedir. YBÜ'de görülen vitamin D eksikliği karmaşasının temel sorunu ise topluluğun heterojenitesidir. Bunu belirlemek için özgün grupların üzerinde hasta sayısını artırarak uzun süreli araştırmalar yapılabilir ya da araştırmaya katılan merkez sayısının artırılıp normal toplumdan tam bir örneklem oluşturulmaya çalışılabilir. Ancak böylece YBÜ'deki kritik hastalık ile vitamin D ilişkisi hakkında tam bir yorum yapılabilir. Bu araştırmalar: kritik hastalarda Vitamin D ve PTH'nın etkileri üzerine randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalar ile hücresel boyutta genomik ve non-genomik düzeyde yürütülmelidir.

Vitamin D desteğinin birçok morbiditeye sahip olan kritik hastalarda, kas iskelet, kardiyovasküler, respiratuvar ve immünolojik sistemleri birlikte etkileyerek morbidite ve mortaliteyi azalttığı düşünülmektedir. Bununla beraber kritik hastalarda sıkça görülen oral alım bozukluğu, mobilizasyon defekti ve ciddi gastrointestinal problemler vücuda alım miktarlarını değiştirmektedir. Son 10 yıldır ucuz, kolay

erişilebilir ve güvenilir vitamin D preparatlarının YBÜ hastalarında kullanımıyla ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Amrein ve ark.'ı 2011 yılında yaptığı pilot çalışmanın sonucunda, kritik hastalarda vitamin D preparatı takviyesinin etkinliğinin ortaya çıkarılması için büyük hasta gruplarına ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir. Aynı yıllarda vitamin D'nin kritik hastalarda özellikle de sepsis gelişimi ve tedavisinde antibiyotiklerin yanı sıra doğal ve kazanılmış bağışıklığa olan etkileri sayesinde immün sistemi düzenlediği ve hatta nazokomiyal enfeksiyon etkeni olduğu spesifik bakterilerin tedavisinde yarar sağlayacağı ile ilgili makaleler yayınlanmıştır [63, 81, 82]. Amrein ve ark.'ı 2011'de yaptıkları pilot çalışmanın ardından, 2014'te yatışlarında vitamin D eksikliği tespit edilen 492 hastanın dahil olduğu çok merkezli randomize yeni bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada vitamin D eksikliği olan eşit sayıdaki iki ayrı hasta grubunun, birine 540.000 IU bolus enteral doz ardından 5 ay boyunca 90.000 IU aylık idame doz uygulaması yapılırken diğer gruba plasebo verilmiştir, ancak vitamin D takviyesi klinik sonuçları iyileştirmede yeterli bulunamamıştır. Ek olarak bazal PTH düzeyi yüksekliğinin 6 aylık mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, normalleşmesinin klinik sonuçları etkilemediği raporlanmıştır. Ciddi vitamin D eksikliğinin olduğu alt grupta ise vitamin D takviyelerinin YBÜ'nün nazokomiyal enfeksiyon gibi komplikasyonlarını azaltarak, YBÜ kalış sürelerini uzatma pahasına mortalite oranlarında düşme sağladığı görülmüştür. Bundan yola çıkan Amrein ve ark.'ı vitamin D takviyesinin sonuçları iyileştirdiği savının hipotez düzeyinde kaldığını, geniş kapsamlı hasta çeşitliliği ve sayısı daha fazla olan çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir [23]. Nair ve ark.'ı 2015'te yaptıkları çalışmada, hastalara 150.000 ve 300.000 IU şeklinde intamusкуляр olarak iki farklı dozda vitamin D uygulamış ve vitamin D takviyesinin inflamatuvar belirteçleri ve PTH yüksekliğini azalttığını ancak mortaliteye etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada vitamin D düşüklüğüne PTH yanıtı vermeyen hastaların mortalite oranlarının rakamsal olarak daha yüksek olduğunu ifade etmişler ve intamusкуляр uygulanan her iki dozun da yan etkilerinin olmadığını eklemişlerdir [59]. Quraishi ve ark.'ı cerrahi hastalarda vitamin D'nin etkilerini araştırdıkları çalışmadan [16] bir sene sonra, medikal ve cerrahi hastalarda yeni gelişen ciddi sepsis ve septik şok olan 30 kişilik gruba 200.000 ve 400.000 IU vitamin D dozlarının etkinliklerini karşılaştıran, randomize kontrollü yapılmış bir araştırma yayınlamışlardır. Araştırma sonucunda vitamin D yüksek doz uygulamanın hızlı ve güvenilir şekilde vitamin D ve vitamin D'nin düzenlediği bir antimikrobiyal

peptid olan katelisin seviyelerini artırdığını, ancak sepsis üzerindeki etkinliğinin görülebilmesi için yeni geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir [16]. Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analiz de vitamin D'nin sepsis ile ilişkili olduğunu ancak vitamin D takviyesinin sonuçları iyileştirmediğini bildirilmektedir [12]. 2017'de yayınlanan bir meta-analizde ise kritik hastalarda vitamin D eksikliğinin kritik hastalığın kötü klinik gidişat ile korele olabileceğini ancak, yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda kritik hastalık grubunda vitamin D eksikliğinin araştırılmasının yarar sağlamadığını raporlamışlardır [64]. Şu anda halen sürmekte olan ve 2021 yılında bitmesi planlanan VIOLET (NCT03096314) ve Amrein ve ark.'nın yapmakta olduğu VITDALIZE (NCT03188796) çalışmaları vitamin D'nin erken tanı ve tedavisinin klinik gidişata etkilerini araştırmak için yapılmaktadırlar [67, 83]. Kritik hastalarda vitamin D eksikliği ile klinik gidişatın kötüye gidişi arasında korelasyon bulunmasına rağmen, verilen vitamin D takviyesinin sonuçları iyileştirmediği görülmüştür. Ancak yüksek dozda, günlük idamelerin uygulandığı, ve mümkünse heterojen hasta grubundan daha spesifik hastaların incelendiği en az 100 hastanın dahil edildiği çalışmaların yapılması kritik hastalık grubunda kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir uygulanabilen vitamin D takviyelerinin klinik gidişata olan faydalarını daha iyi gösterilebileceği düşünülmektedir.

Vitamin D takviyesinin kritik hastalığa olan etkisinin araştırılması için yapılan çalışmamızda karşılaştırılan gruplar, 73 vitamin D tedavisi verilmiş, 41 kontrol grubu olarak alınmış, toplamda 114 hastadan oluşmaktadır. 73 tedavi alan hastanın 34'üne (grup idame) vitamin D sonuçları elimize ulaştığında enteral yolla 300.000 IU tek doz bolus uygulama sonrası 2000 IU günlük idame dozlar devam edilmiş, 39 kişinin oluşturduğu (grup tek doz) gruba ise yine vitamin D sonuçları elimize ulaştığında yalnızca enteral yoldan 300.000 IU dozunda bolus vitamin D uygulanmıştır. Vitamin D düzeyleri laboratuvar sonuçları dış merkezde çalışılarak elimize ancak hastaların yatışının 5. gününde ulaşabildiği için bugünden önce servise devri yapılan hastalar hiçbir takviyenin yapılmadığı kontrol grubundan çıkarılmıştır. Bu nedenle toplamda 210 olan sayı 114'e düşmüştür. Ancak 24 saatini doldurmuş ilk 5 gün içerisinde exitus ile sonuçlanan olgular bu hasta grubunun ölüm nedeninin vitamin D eksikliği olabileceği düşünüldüğü için kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışmamızda öncelikle tedavi alan hastaları tedavi almayan vitamin D düzeyi düşük

olan hastalarla karşılaştırdık. İki grup arasında demografik veriler, APACHE-II, SOFA skorlamaları, sepsis, septik şok tanısı arasında anlamlı fark yoktur. Kontrol grubunda (%28) yatışı sırasında konulan MODS tanısının diğer gruba (%9) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmesinin sebebinin ise kontrol grubundaki henüz vitamin D sonuçları elimize geçmeden exitus olan 6 hasta nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların kontrol grubundan çıkarılmasının kontrol grubunu pozitif yönde etkileyebileceği düşünüldüğünden, kontrol grubuna dahil edilmesi uygun görülmüştür. Vitamin D takviyesi almayan grupta SOFAmaksimum değerleri, sepsis, septik şok, MODS ve ABY gelişme sıklığı, tedavi alan gruba göre, istatistiksel olarak oldukça anlamlı yüksektir (Tablo 4.4.). Vitamin D takviyesi alan grubun YBÜ ve hastane yatış süresi, almayan gruba göre istatistiksel olarak daha uzunken, tedavi almayan grubun YBÜ mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir. Tedavi almayan kontrol grubunda kısalmış yatış süreleri yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi alan iki grubun kendi aralarında değerlendirilmesi sonucunda yaş faktörü, grup idamede anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 5.1.). Randomizasyon yöntemiyle, yoğun bakım yatış sıralarına göre tedavi grupları belirlenen hastaların, bu yaş farkının tesadüfen olduğu düşünülmektedir. Septik şok süreleri grup tek dozda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir. Her ne kadar istatistiksel anlamlı olmasa da sayısal olarak mortalite oranları da yine grup tek dozda (%30,8), grup idameye (%20,6) göre belirgin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Her iki grubun karşılaştırılan geliş laboratuvar değerlerinde grup tek dozdaki hastaların total Ca, P, albumin, Hb ve Htc düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olmasının, grup tek dozda yatış nedenleri arasında cerrahi sebeplerin yüksek oranda bulunması ve bu hasta grubunda görülen intraoperatif ve postoperatif erken saatlerde yaşanan ciddi sıvı kaymalarından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Her iki grupta da 7. gün serum vitamin D düzeylerindeki yükseklik ve değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Grup tek dozda 19 hastanın 7'sinde (%36,8), grup idamede 29 hastanın 8'inde (%27,6) vitamin D düzeyinin 30 ng/mL'nin altında kaldığı görülmüştür. Kritik hastalara enteral yoldan verdiğimiz tedavinin işe yararlılığını gösteren bu sonuçlar 7. gün vitamin D değişim oranlarının bildirildiği bir başka çalışmaya göre [23] daha yüksektir. Vitamin D takviyesinin grupların üzerindeki serum PTH düzeylerine yaptığı etki değerlendirildiğinde grup idamede, PTH düzeylerinde anlamlı düzelleme tespit edilmiştir. YBÜ'ye gelişte (bazal), tedavinin

başladığı ilk gün, tedavinin 7. gününde alınan kan örneklerindeki değişimlerin her iki grupta kendi içinde yapılan karşılaştırmaları sonucunda; grup idamede WBC, nötrofil, PCT, total Ca, kreatinin, GFR ve laktat düzeylerinde istatistiksel anlamlı düzelme görülürken, grup tek dozda böyle bir bulgu saptanmamıştır. Her ne kadar grup idamede yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunsa da serum PTH, enfeksiyonun laboratuvar göstergeleri olan WBC, nötrofil, PCT ile sepsis belirteci olan laktat düzeylerinde ve sepsise bağlı gelişen ABY'nin göstergeleri keratinin ve GFR'de tespit edilen değişiklikler ile septik şok sürelerindeki farklılıklar ve diğer gruba göre daha düşük olan mortalite yüzdelere dayanarak, vitamin D'nin günlük idame dozlar şeklinde alınmasının toplam alınan doz miktarını artırması ayrıca fizyolojik ritme uyum sağlaması nedeniyle klinik gidişatı iyileştirdiği düşünülmektedir. Vitamin D takviyesinin; neden ister eksikliğinde doğal bağışıklığın ve antiinflamatuvar aktivitenin eksilebileceği düşünülen vitamin D, isterse yüksekliğinde inflamatuvar cevabın şiddetlenebileceği düşünülen PTH olsun, kritik hastalarda görülen hem sepsis hem de kalp yetmezliğinin ve beraberindeki diğer organ bozukluklarının sıklıkla birlikte olduğu fizyopatolojiye karşı mikrosirkülasyondaki düzelme ile doku oksijenizasyonunu iyileştirdiği düşünülmektedir. Verdiğimiz dozlar arasındaki klinik gidişatlardan elde edilen farklar vitamin D takviyesinin sonuçları iyileştirdiği yönündeki hipoteze de destek olmaktadır.

Kazanılmış immüitedeki baskılayıcı rolünün aksine, vitamin D'nin, doğal bağışıklık sisteminin güçlü bir aktivatörü ve patojen invazyonuna karşı doğal savunma mekanizmalarının düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir [60]. Vitamin D bakterilere ve mantarlara karşı; solunum, üriner ve gastrointestinal sistemin bariyer dokusu epitellerde eksprese edilen önemli antimikrobiyal peptitlerin üretimini ve aktivasyonunu düzenler. Böylece kritik hastalarda sıkça karşılaşılan *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ve vankomisine dirençli enterokoklar gibi hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerine karşı hem sistemik hem de lokal doku cevabını artırarak koruduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [12, 62]. 2011-2012'de ülkemizde Gazi Hastanesi dahiliye yoğun bakımda yapılan bir araştırmada da vitamin D eksikliğinin *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [19]. Literatürde bulunabilen bağımsız

risk faktörü olduğunu bildirilen tek çalışmadır. Bizim çalışmamızda ise bazı gruplarda hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerinden özellikle Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii ve Candida albicans görülme sıklığında artış tespit edilmiş olsa da bu sonuçları YBÜ yatış süresinin uzun olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Tablo3.7., Tablo4.5.). Tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada da vitamin D'nin pleiotropik etkileri, sepsiste etken olan patojen ile etkilenen odağın heterojenitesi kritik hastalarda enfeksiyon etkeni ve odağı ilişkisinin net olarak kurulamamasına neden olmaktadır.

Vitamin D takviyesinin araştırıldığı çalışmalarda, diğer klinisyenlerin karşılaştığı ve bizim de yaşadığımız birtakım sorunlar vardır; öncelikli olarak vitamin D laboratuvar sonuçlarının her laboratuvarında farklı yöntemlerle, farklı sürelerde çalışılması hastalığın seyrini ve çalışmaların sonucunu etkilemektedir. İkincil sorun henüz tedavi başlamadan exitus ile sonuçlanan hastaların kontrol grubunda değerlendirilmesi ya da değerlendirilememesidir. Bu durum her iki şekilde de çalışma seyrini etkilerken, tedavinin ilk günlerinde vitamin D'nin etkinliği henüz görülmemişken olan ölümler de benzer ilişki içerisinde sonuçları değiştirmektedir. Diğer bir sorun ise fizyolojisi tamamen değişen kritik hastalar için hangi vitamin D metabolitinin hangi fraksiyonun hangi düzeyinin daha anlamlı olduğunun bilinmemesidir. Tedavi protokolleri ile ilgili de bir takım sorunlar mevcuttur; enteral kolekalsiferol her ne kadar kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve ucuz olsa da yoğun bakım hastalarında ciddi malabsorpsiyona yol açan gastrointestinal problemler nedeniyle hangi hastada ne kadar vücuda alınabildiği bilinmemektedir, iv kolekalsiferolün ise pahalı ve özellikle de koagülasyon bozukluğu ile sık karşılaşılan bu hasta grubunda tehlikeli bir yöntem olması ayrıca bazı hastaların vitamin D'nin farklı metabolitlerine de ihtiyaç duyması gibi dezavantajları vardır. Bu çok faktörlü problemlere vitamin D'nin pleiotropik etkili hormon olmasının da eklenmesi YBÜ'de, düşük vitamin D düzeylerinin etkilerini araştıran klinisyenleri sıkıntıya sokmaktadır. Son on yıldır yapılan çalışmalar ışığında “vitamin D eksikliğinin, kritik hastalığın mortalite ve morbiditesini yöneten temel bir neden mi, hastalığın kuvvetli bir belirteci mi yoksa klinik gidişata doğrudan etkisi bulunmayan YBÜ'deki herhangi bir faktörden biri mi?” anlaşılamamıştır. Sıvı kaymaları, hemodilüsyon ve/veya damar duvar geçirgenliği artışından dolayı aslında vitamin D olduğundan (yani henüz ölçülemeyen dokudaki aktif olan değerlerinden) daha düşük

görünüyor ya da vitamin D düzeylerinin kritik hastalık durumlarından etkilenmesi ile eksikliğin, klinik kötü gidişatla ilişkisi belirleniyor olabilir, bu nedenle belki de vitamin D düzeyinin tek başına değerlendirilmesi çalışmalarda yanılsamalara yol açıyordur. Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgular sonucunda vitamin D düşüklüğünün PTH yüksekliği ile birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı sonuçlar ortaya çıkarabileceğini gördük. Ayrıca PTH yüksek hastalarda APACHE-II, SOFA, GKS skorlamaları gibi prognostik belirteçlerin, yatışında ve takiplerinde sepsis, septik şok, MOF görülme sıklığı artışının ve artmış mortalite oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmalarının PTH'nın tek başına dahi YBÜ hastaları için bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

YBÜ'deki kritik hastaları, diğer hasta gruplarından ayıran özellikleri immün sistemde inflamatuvar ve antiinflamatuvar mekanizmaların aynı anda dengesizce birbirlerine karşı çalışırken tüm sistemlerin etkilendiği organ yetmezliklerinin meydana gelmesi ve kısır döngünün var olan patolojiyi alevlendirmesidir. Dengenin yeniden kurulmaya başlaması için ise çok sayıda mekanizmanın aydınlatılmasına gereksinim vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda vitamin D eksikliğinin sepsis ile ilişkili olabileceğini ayrıca kendi içinde Ciddi eksiklik, eksiklik ve yetersizlik şeklinde alt gruplara ayrıldığında ciddi vitamin D eksikliğinin sepsis, septik şok, MODS gelişim sıklığını ve mortalite oranını artırdığını belirledik. Kritik hastalarda vitamin D eksikliğinin tedavi edilmesinin ve bunun yanı sıra tek doz tedavi yerine idame tedavinin kullanılmasının daha iyi klinik sonuçlara yol açtığını gözlemledik. Ayrıca ilginç olarak geliş serum PTH düzeylerinin klinik ve laboratuvar takipler sonucunda kritik hastalarda klinik kötü gidişatla oldukça yakından ilişkili olabileceğini saptadık. Vitamin D düşük ve PTH'nın yüksek olduğu hasta grubunda özellikle sepsis, septik şok ve MODS gelişim sıklığının oldukça anlamlı artış gösterdiğini saptadık. Bu nedenle kritik hastalarda tanı ve takipte vitamin D'nin PTH ile birlikte değerlendirilmesinin daha yararlı olabileceği kanısına vardık.

7. KAYNAKLAR

1. Parekh, D., et al., *Vitamin D Deficiency in Human and Murine Sepsis*. Crit Care Med, 2017. **45**(2): p. 282-289.
2. Zumla, A., et al., *Host-directed therapies for infectious diseases: current status, recent progress, and future prospects*. The Lancet Infectious Diseases, 2016. **16**(4): p. e47-e63.
3. LeBlanc, E.S., et al., *Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2015. **162**(2): p. 109-22.
4. Moromizato, T., et al., *Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill*. Crit Care Med, 2014. **42**(1): p. 97-107.
5. Christakos, S., et al., *Vitamin D: metabolism*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(2): p. 243-53, table of contents.
6. Holick, M.F., *Vitamin D: A millenium perspective*. J Cell Biochem, 2003. **88**(2): p. 296-307.
7. Pludowski, P., et al., *Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence*. Autoimmun Rev, 2013. **12**(10): p. 976-89.
8. Haussler, M.R., et al., *Molecular mechanisms of vitamin D action*. Calcif Tissue Int, 2013. **92**(2): p. 77-98.
9. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 1911-30.
10. Vasilevskaya, A.V., et al., *Identification of Mycobacterium tuberculosis enzyme involved in vitamin D and 7-dehydrocholesterol metabolism*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017. **169**: p. 202-209.

11. <vitamin d CDC.pdf>.
12. Upala, S., A. Sanguankeo, and N. Permpalung, *Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Anesthesiol, 2015. **15**: p. 84.
13. Lee, P., *Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011. **25**(5): p. 769-81.
14. Nair, P., et al., *Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2013. **39**(2): p. 267-74.
15. Chen, Z., et al., *Association of vitamin D status of septic patients in intensive care units with altered procalcitonin levels and mortality*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 516-23.
16. Quraishi, S.A., et al., *Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality*. Crit Care Med, 2014. **42**(6): p. 1365-71.
17. Ala-Kokko, T.I., et al., *Vitamin D deficiency at admission is not associated with 90-day mortality in patients with severe sepsis or septic shock: Observational FINNAKI cohort study*. Ann Med, 2016. **48**(1-2): p. 67-75.
18. Chalmers, J.D., et al., *Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis*. Thorax, 2013. **68**(1): p. 39-47.
19. Turkoglu, M., et al., *Is vitamin D deficiency associated with development of Acinetobacter baumannii infections in critically ill patients?* J Crit Care, 2013. **28**(5): p. 735-40.
20. Haliloglu, M., et al., *Vitamin D level is associated with mortality predictors in ventilator-associated pneumonia caused by Acinetobacter baumannii*. J Infect Dev Ctries, 2016. **10**(6): p. 567-74.

21. LeFevre, M.L. and U.S.P.S.T. Force, *Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med, 2015. **162**(2): p. 133-40.
22. Dancer, R.C., et al., *Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS)*. Thorax, 2015. **70**(7): p. 617-24.
23. Amrein, K., et al., *Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **312**(15): p. 1520-30.
24. <2011 hacettepe d vitamini rewiev.pdf>.
25. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Med, 2017. **43**(3): p. 304-377.
26. <LANGE Critical Care 2017 .pdf>.
27. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-10.
28. Baykara, N., et al., *Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study*. Crit Care, 2018. **22**(1): p. 93.
29. <the epidemiology of sepsis in the united states.pdf>.
30. Levy, M.M., L.E. Evans, and A. Rhodes, *The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update*. Intensive Care Med, 2018.
31. Howell, M.D. and A.M. Davis, *Management of Sepsis and Septic Shock*. JAMA, 2017. **317**(8): p. 847-848.
32. Minne, L., A. Abu-Hanna, and E. de Jonge, *Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review*. Crit Care, 2008. **12**(6): p. R161.
33. Perner, A., et al., *The intensive care medicine research agenda on septic shock*. Intensive Care Med, 2017. **43**(9): p. 1294-1305.

34. Hotchkiss, R.S., G. Monneret, and D. Payen, *Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2013. **13**(3): p. 260-268.
35. Cameron, L.K., et al., *Vitamin D levels in critically ill patients with acute kidney injury: a protocol for a prospective cohort study (VID-AKI)*. *BMJ Open*, 2017. **7**(7): p. e016486.
36. Jones, K.S., et al., *Diurnal rhythms of vitamin D binding protein and total and free vitamin D metabolites*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017. **172**: p. 130-135.
37. Hossein-nezhad, A., A. Spira, and M.F. Holick, *Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial*. *PLoS One*, 2013. **8**(3): p. e58725.
38. Aggarwal, A., D. Feldman, and B.J. Feldman, *Identification of tumor-autonomous and indirect effects of vitamin D action that inhibit breast cancer growth and tumor progression*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018. **177**: p. 155-158.
39. <[The Vitamin D Sterol–Vitamin D Receptor.pdf](#)>.
40. <[Vitamin D Deficiency.pdf](#)>.
41. Maggio, M., et al., *Vitamin D and endothelial vasodilation in older individuals: data from the PIVUS study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(9): p. 3382-9.
42. Mozaffarian, D., *Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review*. *Circulation*, 2016. **133**(2): p. 187-225.
43. Binkley, N., et al., *Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017. **173**: p. 117-121.
44. <[Vitamin D and Health SCAN.pdf](#)>.

45. <2016 Impact of Vitamin D on Mast Cell Activity, Immunity and Inflammation.pdf>.
46. Antico, A., et al., *Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature.* Autoimmun Rev, 2012. **12**(2): p. 127-36.
47. Landel, V., et al., *Differential expression of vitamin D-associated enzymes and receptors in brain cell subtypes.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2018. **177**: p. 129-134.
48. Gradel, L., et al., *Screening and Treatment of Vitamin D Deficiency on Hospital Admission: Is There a Benefit for Medical Inpatients?* Am J Med, 2016. **129**(1): p. 116 e1-116 e34.
49. Holick, M.F., et al., *Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(4): p. 1153-8.
50. Venkatesh, B., et al., *Do random estimations of vitamin D3 and parathyroid hormone reflect the 24-h profile in the critically ill?* Intensive Care Med, 2012. **38**(1): p. 177-9.
51. Amrein, K., K.B. Christopher, and J.D. McNally, *Understanding vitamin D deficiency in intensive care patients.* Intensive Care Med, 2015. **41**(11): p. 1961-4.
52. Matyar, S., et al., *Çukurova Bölgesinde D vitamini düzeyleri.* Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), 2017. **42**(2): p. 1-1.
53. <güneydoğu.pdf>.
54. Razzaque, M.S., *Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D?* J Steroid Biochem Mol Biol, 2017.

55. <surveillance report vitamin d increasing supplement use in atrisk groups2014 NICEguideline.pdf>.
56. <Vitamin D Deficiency in Critically Ill Patients.pdf>.
57. Chowdhury, R., et al., *Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies*. BMJ, 2014. **348**: p. g1903.
58. <2014 Vitamin D deficiency is a risk factor for infection mortality and sepsis.pdf>.
59. Nair, P., et al., *A Randomized Study of a Single Dose of Intramuscular Cholecalciferol in Critically Ill Adults*. Crit Care Med, 2015. **43**(11): p. 2313-20.
60. Quraishi, S.A., et al., *Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial*. Crit Care Med, 2015. **43**(9): p. 1928-37.
61. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., *Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2016. **176**(2): p. 175-83.
62. <Vitamin D status and its association with season.pdf>.
63. <Vitamin D in sepsis from basic science to clinical.pdf>.
64. Langlois, P.L., et al., *Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis*. Clin Nutr, 2018. **37**(4): p. 1238-1246.
65. Martucci, G., et al., *The effect of high-dose cholecalciferol on bioavailable vitamin D levels in critically ill patients: a post hoc analysis of the VITdAL-ICU trial*. Intensive Care Med, 2017. **43**(11): p. 1732-1734.
66. Osland, E.J., et al., *Australasian society for parenteral and enteral nutrition (AuSPEN) adult vitamin guidelines for parenteral nutrition*. Asia Pac J Clin Nutr, 2016. **25**(3): p. 636-50.

67. *Vitamin therapy in critically ill patients focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D.*
68. *<2011 Short-term effects of high-dose oral vitamin D3.pdf>.*
69. *<2014 Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality.pdf>.*
70. Weng, H., et al., *Randomised trials of vitamin D3 for critically ill patients in adults: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis.* Intensive Care Med, 2017. **43**(2): p. 277-278.
71. Park, H.J., et al., *The cooperation of CREB and NFAT is required for PTHrP-induced RANKL expression in mouse osteoblastic cells.* J Cell Physiol, 2015. **230**(3): p. 667-79.
72. *<Short term effects of high dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients A randomized, double blind, placebo controlled pilot study.pdf>.*
73. Bech, A., et al., *Incidence and aetiology of renal phosphate loss in patients with hypophosphatemia in the intensive care unit.* Intensive Care Med, 2013. **39**(10): p. 1785-91.
74. Chen, J.S., et al., *Hypovitaminosis D and parathyroid hormone response in the elderly: effects on bone turnover and mortality.* Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **68**(2): p. 290-8.
75. Christensen, M.H., et al., *Novel inflammatory biomarkers in primary hyperparathyroidism.* Eur J Endocrinol, 2015. **173**(1): p. 9-17.
76. Mehta, R.L., et al., *Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease.* Intensive Care Med, 2011. **37**(2): p. 241-8.
77. Venkatesan, S., et al., *Association between vitamin D, parathyroid hormone and inflammatory markers in urolithiasis patients.* Journal of Renal Injury Prevention, 2017. **6**(4): p. 240-243.

78. Cheng, S.P., et al., *Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults*. *Mediators Inflamm*, 2014. **2014**: p. 709024.
79. Huang, H., et al., *Parathyroid hormone induction of cyclooxygenase-2 in murine osteoblasts: role of the calcium-calcineurin-NFAT pathway*. *J Bone Miner Res*, 2010. **25**(4): p. 819-29.
80. <PTH obesity.pdf>.
81. DiNubile, M., *Adjunctive treatment of severe sepsis*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2013. **13**(11): p. 917-918.
82. Sriram, K., G. Almazadeh, and G. Voronov, *The future of vitamin D's role in critical care*. *Crit Care Med*, 2012. **40**(1): p. 310-1.
83. Amrein, K., G. Martucci, and J.D. McNally, *When not to use meta-analysis: Analysing the meta-analyses on vitamin D in critical care*. *Clin Nutr*, 2017. **36**(6): p. 1729-1730.