

T.C.  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM OLGULARINDA VİTAMİN D VE ANJİOPOİETİN 1-2  
DÜZEYLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre Onur KÖSE

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Demet AYDIN

Manisa, 2017

## TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca bilgi ve deneyemlerinden yararlandığım, mesleki gelişimime çok büyük katkısı olan ve tezimin her aşamasında desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Demet AYDIN ‘ a;

Uzmanlık eğitimim boyunca çok kıymetli bilgi ve tecrübelerini sabır ve hoşgörü ile benimle paylaşan, eğitimimin her aşamasında birlikte çalışmaktan gurur duyduğum tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık süresince hayatımın büyük kısmını birlikte geçirdiğim ve bu süreci güzel kılan tüm asistan ve yan dal asistanı arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde emekleri olan desteklerini, güvenlerini ve sevgilerini esirgemeyen aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Sevgi ve Saygılarımla

Dr. Emre Onur KÖSE

Manisa 2017

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
SUMMARY.....	IV
KISALTMALAR.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
EKLER DİZİNİ.....	IX

1. GİRİŞ .....	
2. GENEL BİLGİLER .....	
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	
4. TARTIŞMA .....	
5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	
6. ÖZET .....	
7. SUMMARY .....	
8. EKLER .....	
9. KAYNAKLAR .....	

## 6. ÖZET

**Giriş ve amaç:** Yoğun bakım hastalarında sağkalımı etkileyen bir çok parametre olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada yoğun bakımda izlenen hastaların mortalite oranlarının D vitamini, angiopoietin 1 ve angiopoietin 2 tarafından etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2106 – Ağustos 2017 tarihleri arasında yatan 156 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan yoğun bakıma yattıkları ilk 24 saatte kan örnekleri alınarak D vitamini, anjiopoietin 1 ve anjiopoietin 2 değerleri ölçülmüştür. Yatış anında demografik verileri, SOFA skorları, APACHE II skorları, GKS puanları ve laktat, kalsiyum, kalsitonin, PTH ve fosfor düzeyleri ölçülerek kaydedilmiştir. Hastaların izlemleri boyunca enfeksiyon varlığı ve taburculuk/ölüm oranları kaydedilerek yatış anındaki D vitamini, anjiopoietin 1 ve anjiopoietin 2 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Verilerin analizinde *student's t test*, *ki-kare*, *mann whitney U* ve *pearson korelasyon testleri* kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen olguların yatış anında ölçülen D vitamini ortalama değerleri 8,32 ng/ml, standart sapma değeri 8,71 ng/ml olarak belirlenmiştir. D vitamini ortalama değerine göre hastalar gruplandırıldığında düşük D vitamini düzeyine sahip olan hasta sayısı 110(%70,5) iken, ortalamanın üzerinde D vitamini düzeyine sahip olan hasta sayısı 46(%29,5) dir. Bu iki hasta grubunun sağkalımları karşılaştırılmıştır ve D vitamini düzeyi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür( $p<0,05$ ). Olguların yatış anındaki AP1 ve AP2 düzeyleri ile sağkalım oranları karşılaştırıldığında; AP1 değeri yüksekliği ile AP2 değeri düşüklüğünün, sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı oranda yükselttiği sonucuna varılmıştır (sırası ile  $p<0,05$  ve  $p<0,0001$ ). Çalışmaya dahil edilen hastaların D vitamini, AP1 ve AP2 düzeyleri ile, kültür üreme sonuçlarına göre enfeksiyon oranları ve karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Yapılacak çok merkezli çalışmaların yardımı ile plazma D vitamini, AP1 ve AP2 düzeylerinin, yoğun bakım sağkalımını tahminde kullanılabileceği kanısına varılmıştır.



## 7. SUMMARY

**Introduction and aim:** Many studies have researched and identified some factors affecting ICU survival and investigations on this cardinal topic stated, significant situations moderating this critical issue. By the way, research on this item is so popular and should be progressed till satisfactorily results will be achieved. In this study, we searched the effects of Vitamin D , Angiopietin 1 and Angiopietin 2 on mortality in ICU patients.

**Material and Method:** This study included 156 patients who had admitted in ICU of Department of Anesthesiology, Celal Bayar University, School of Medicine; between June 2016 - August 2017. The Vitamin D, Angiopietin 1 and Angiopietin 2 levels were measured from blood samples taken in the first 24 hours of patients' admission. The demographical data, SOFA scores, APACHE II scores, Glasgow Coma Scores, lactate, calcium, calcitonin, PTH and phosphor values, infection status and discharge/mortality ratios were also recorded and compared with Vitamin D, Angiopietin 1 and Angiopietin 2 values. The student's t test, x-square , mann-whitney U and Pearson's correlations tests were used in statistical analysis.

**Results :** The mean plasma level of vitamin D was  $8,32\pm 8,71$  ng/ml in ICU admission. Survival rates of 110 patients (%70,5) who have had low vitamin-D values were lower than 46 patients (%29,5) whose vitamin D values were found higher than  $8,32\pm 8,71$  ng/ml; the difference between these two groups were statistically significant ( $p<0,05$ ). When the levels of AP1 and AP2 compared with survival rates; AP1 levels were found to be in direct relation with high survival rates and on the other hand, AP2 levels were found in inverse relation with high survival (respectively  $p<0,05$  and  $p<0,0001$ ).

**Discussion:** Currently physicians use a variety of tools for example; SOFA, APACHE II, lactate and procalcitonin for predicting clinical outcomes. Vitamin D, AP1 and AP2 has been studied and these parameters were found to be in close relation of ICU survival. Vitamin D has direct effects on calcium and bone homeostasis and it's deficiency is associated with the development of cardiovascular disorders, atherosclerotic calcification, renin – angiotensin system disorders, immune

system malfunctions so low vitamin D levels has been found to be particularly associated with mortality in ICU patients. Angiotensin 1 has a critical role in endothelial maturation and vascular stability. Increased plasma Angiotensin 2 levels are associated with increased fluid overload, hepatic and coagulation disorders, acute kidney injury, plasma cytokines elevations and increased vascular leakage; so it has been directly found to be in close correlation with organ dysfunction. Otherwise multivariate logistic regression analyses of vitamin D-AP1-AP2, all three of them together, has not been studied in respect of their correlation for predicting mortality of ICU. To the best of our knowledge, this is the first clinical study to demonstrate that vitamin D deficiency and low AP1 and high AP2 levels are associated with poor ICU survival rates.

**Conclusion:** Multicenter studies should be planned to assess the actual value of vitamin D, AP1 and AP2 levels, measured at ICU admission, for prediction of critical care patients' survival.

Key words: Vitamin D, Angiotensin 1, Angiotensin 2 and ICU survival.

## KISALTMALAR





## TABLÖLAR DİZİNİ



## EKLER DİZİNİ





## 1. GİRİŞ

Yoğun bakım tıbbi kökenini 1940'lardaki polio salgını sırasında anesteziistlerin hastalarına uyguladıkları yaşam destek tedavilerinden almış ve günümüze değin devrim niteliğinde gelişmeler göstermiştir.

Yoğun bakım doktorları cihazlarda, uygulamalarda ve ilaçlarda sağlanan gelişmeler doğrultusunda özel yapılandırılan yoğun bakım üniteleri (YBÜ) içinde kritik hastalarını tedavi edebilme ve ileri derecede invazif işlemler boyunca onları hayatta tutabilme olanağına kavuşmuşlardır.

Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların sağkalımını etkileyen bir çok faktör mevcuttur. Bu faktörlerin başında hastaların yatış sebebi ve yatış anındaki hastalıklarının şiddeti, eşlik eden mevcut kronik sağlık problemleri, yatış süreleri ve bu süreçte gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar gelmektedir. Nozokomiyal enfeksiyonlar için en önemli risk faktörleri; santral venöz kateter, pulmoner arter kateteri, idrar kateteri ve mekanik ventilatör kullanımınıdır (1,2). Diğer risk faktörleri arasında altta yatan hastalıklar (özellikle travma ve koma), trakeostomi, yüksek APACHE II skoru, nazogastrik sonda, birden çok hastalığın varlığı ve yatış süresinin uzunluğu yer almaktadır(73).

Nozokomiyal enfeksiyon gelişimi iki temel faktöre bağlıdır. Bunlar, bozulmuş konak savunması ve potansiyel olarak patojen bakterilerle olan kolonizasyondur. Bu faktörler birbirlerinden bağımsız olarak gelişebilirse de enfeksiyon gelişimi için her ikisinin varlığına ihtiyaç vardır. Bakterilerle kolonizasyon hastanede kalma süresine bağlı olup çeşitli sebeplerle kritik hastalarda siktir. Antibiyotik kullanımı normal florayı baskılayarak patojen bakterilerle endojen kolonizasyona neden olur. Normal flora üzerine olan baskının şiddeti, antibiyotik kullanım süresine ve hangi antibiyotiklerin kullanıldığına bağlı olarak değişir (74).

Endojen kolonizasyon sonrası hastanın kendi vücut florasında bulunan mikroorganizmalar enfeksiyon oluşturur. Tedavi amaçlı operasyonlar sırasında, normal flora ile endojen kolonizasyon oluşabilir. Bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonun kontrolü güçtür. Aseptik şartlarda idrar sondası takılması, damar içi kateter uygulanması gibi girişimlerde deri florasını oluşturan mikroorganizmalar, uygulama yerinden sızma yoluyla kana ve yukarı idrar yollarına geçerek enfeksiyon oluşturabilirler(75).

Nozokomiyal enfeksiyonlar geniş spektrumlu ve pahalı antibiyotiklerle uzun süreli tedaviyi gerektirir. Hastaların hastanede yatış sürelerinin uzamasına ve sağlık giderlerinde artışa neden olur. Nozokomiyal enfeksiyonların erken tanınması ve önlenmesi ile ilgili çalışmalar uzun yıllardır yapılmaktadır. Bu noktada hastaların yatış anında hesaplanan ve izlemleri süresince değerlendirilen risk skorları ve biyokimyasal parametrelerden yararlanılmaktadır(76).

Fizyolojik metabolizmada önemli görevleri olan ve YBÜ yatış nedeninden bağımsız fakat mortalite üzerinde olumsuz etkileri olan D vitamini eksikliğinin önemine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir (73). D vitamini kemik, sindirim sistemi, böbrek, paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkileriyle kalsiyum, fosfor metabolizmasını düzenleyen hormon yapıda bir vitamindir (4).

D vitamini ile karşılıklı etkileşen Albumin, Parathormon (PTH), Prokalsitonin, Magnezyum (Mg), Fosfor (P), Kalsitonin gibi parametrelerin başta kardiyovasküler sistem olmak üzere sistemler üzerine etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza neden olabileceği gösterilmiştir (5). Endotel üzerine olumsuz etkiler sonucunda organ disfonksiyonu ve sistemik enflamasyon riski doğar (5).

Anjiopoetin(AP)ler hastaların prognozunu belirlemede klinik kullanıma giren, göreceli olarak daha yeni parametrelerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda vasküler fizyoloji üzerine etkilerinin yanında, hastaların prognozunu tahmin etmekte de kullanılabilecekleri savunulmuştur (10).

Anjiopoietin 1 vasküler stabilizeyi sağlarken, anjiopoietin 2 mikrovasküler kaçağa neden olur. Sistemik enflamasyonda, enflamatuvar proteinlerden anjiopoietin 1 düzeyleri düşük mortalite ile ilişkili bulunurken, anjiopoietin 2 özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalarda yoğun bakımdaki izlemleri boyunca 28 günlük yüksek mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur (6).

Yoğun bakım olgularında D vitamini ve anjiopoietin 1 ve 2 düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (7).

Çalışmamızda Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen olguların yoğun bakıma kabullerinde ölçülen Anjiopoietin 1, Anjiopoietin 2 ve D vitamini düzeyleri ile; hastaların

YBÜ'deki prognozları, sağkalım oranları ve çıkış (taburcu ya da eksitus) sırasındaki nozokomiyal enfeksiyon oranları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.VİTAMİN D**

#### **2.1.1. D Vitamininin Tarihçesi**

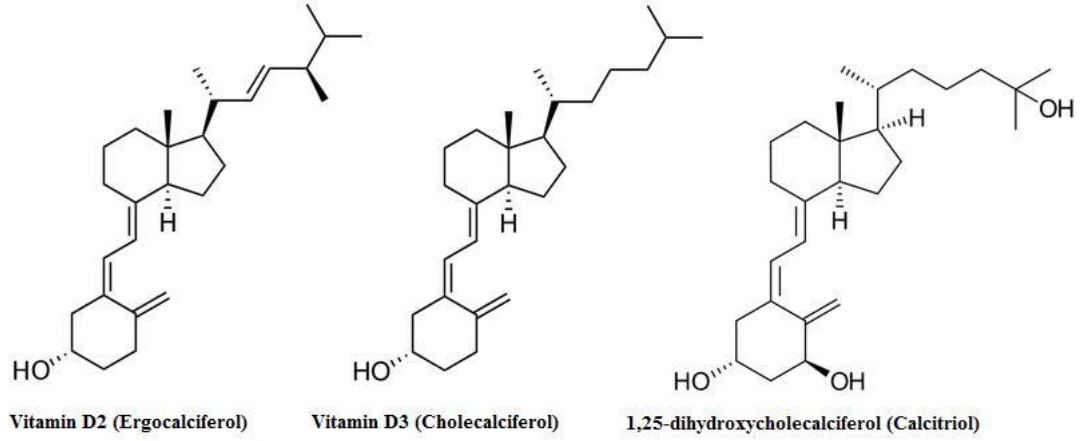
Tarihte güneş ışığından yeterince yararlanamayan bölgelerde büyüyen çocuklarda yaşlarına göre büyüme gelişme geriliği, uzun kemik uçlarında genişleme, bacaklarda eğrilik gibi sağlıksız durumlar görülmüştür. 1918'de Mellanby çocuklardaki bu kemik yapı bozukluğunun balık yağı ile önlenebileceğini göstermiştir (4). 1920'de McCollum, balık yağında raşitizmi önleyen “antiraşitik faktör” olduğunu belirtmiş ve bunu “vitamin D” olarak adlandırmıştır(4). Sanayi devriminin tamamlanmasıyla insanların doğal yaşam alanlarının betonlaşma ile yapay yaşam alanlarına evrilmesi, şehirlerde yaşayan bireylerin beslenme bozukluklarına maruz kalmalarına ve güneş ışınlarıyla direkt temaslarının azalmasına yol açmıştır. 1930-1940 yılları arasında, sanayi devrimini erken tamamlayan Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve birçok Avrupa ülkesinde vitamin D ile zenginleştirilmiş gıda tüketimi teşviki başlamıştır (5).

#### **2.1.2. D Vitamininin Yapısal Özellikleri**

Vitamin D ciltte sentezlenen ve diyetle alınabilen steroid yapıda bir hormondur. Yağda çözünebilen bir grup sekosterollerini içermesi nedeniyle kolesterole yapıca benzerlik göstermektedir. Vitamin D'nin esas kaynağı deride ultraviyole (UV) ışını ile sentez edilen ve D3 formu olarak adlandırılan kolekalsiferoldur. Besinlerle alınan D2 formu daha azdır ve ergokalsiferol olarak isimlendirilir (3). D2 vitamini yapısal olarak 22. ve 23. karbonlarda çift bağ ve 24-metil gurubunun olması ile D3

vitamininden ayrılır. D2 vitamini bitkisel sterollerin irradiasyonu ile oluşmaktadır ve süt ürünlerinin zenginleştirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. D3 vitamini D2 vitamininden daha aktiftir; plazma yarılanma ömrü daha uzun, proteine bağlanma oranı da daha yüksektir ayrıca, D3 vitamini deride sentezlenmesinin yanı sıra sentetik olarak da elde edilebilmektedir (8). D vitamininin molekül özellikleri Şekil 1’de gösterilmiştir.

**Şekil 1. D vitamininin moleküler yapıları (8).**



### 2.1.3 D Vitamininin Sentezi

Cilt güneş ışığı veya yapay ışık kaynaklarına maruz kaldığında, Ultraviyole(UV) radyasyonu epidermise girerek kolesterol öncülü olan 7-dehidrokolesterol (provitamin D3)’ün C5 ve C7’deki çift bağları tarafından emilir ve 7-dehidrokolesterol’ün D3’e transformasyonu gerçekleşir. Vitamin D3 sentezlendikten sonra vitamin D bağlayıcı protein ile epidermisten dolaşıma geçer. Uzun süreli güneş ışığı maruziyeti sonrası oluşabilecek D3 vitamininin aşırı birikimi, aktif olmayan ürünlerin fotokimyasal izomerizasyonu ile engellenmektedir (8).

Epidermiste vitamin D sentezini sınırlandıran etkenler bulunmaktadır. Kutanöz Vitamin D3 sentezini etkileyen faktörler arasında rakım, coğrafik bölge, mevsim, gün içinde güneşe çıkılan zaman, güneşe maruz kalan vücut alanı

sayılabilir. Ayrıca yaş arttıkça vitamin D3 üretimi kapasitesinde azalma olmaktadır. Ciltteki melanin, UV radyasyonu için 7 dehidrokolesterol ile yarışarak vitamin D sentezini yavaşlatabilmektedir. Topikal güneş kremleri solar radyasyonu emerek vitamin D sentezini olumsuz etkileyebilmektedir (8,9).

Tüm vücutta hafif eritem oluşturacak şekilde güneş ışığına maruz kalındığında, kan vitamin D düzeylerindeki artış oranı, oral yoldan alınan 10.000 – 25.000 IU vitamin D alınmasına eşdeğerdir (8). Ek olarak D vitamini somon balığı, ringa balığı ve uskumruda oldukça zengindir. Ancak yağda çözünebilir olduğundan bu balıkların etinden ziyade yağlı dokuları ve karaciğerlerinde daha yüksek oranda bulunur. Maya ve mantarlar, güneş ışığı kaynaklı UV ye maruz kaldıklarından, yüksek miktarlarda ergosterol sentezler ve D2 vitamini için oldukça zengin kaynaklardır. Ergosterol D2 vitamininin provitaminidir ve sadece bitkilerde bulunur(9).

#### **2.1.4. D Vitamininin Fizyolojisi ve Metabolizması**

Besinlerden alınan vitamin D2 ve D3 formları miçel yapısına katılıp enterositler tarafından absorbe edilerek, şilomikron yapısında paketlenirler ve portal ven yolu ile karaciğere taşınırlar. Vitamin D3 emilimi, D2 ye oranla daha efektiftir.

Herhangi bir malabsorpsiyon sendromunda ve intestinal bypass cerrahisi geçiren, ince bağırsakta ciddi kısalma veya enflamasyon mevcut olan, karaciğer ve safra yolları fonksiyon bozukluğu olan hastalarda D vitamini emilimi ileri derecede şekilde bozulabilir. Emilen D vitamini dolaşımda spesifik bir  $\alpha$ -globulin olan D vitaminini bağlayan protein ile birlikte bulunur. D vitamini yarılanma ömrü 19-24 saattir. Ancak yağ depolarında daha uzun süre saklanır (10).

Vitamin D karaciğerde hepatik mikrozomal enzimlerle (P 450 sistemi) 25 hidroksivitamin D'ye ( 25(OH)D ) metabolize edilir. 25(OH)D yarılanma ömrü 21 gün olan ve dolaşımda en çok oranda bulunan vitamin D metabolitidir.

25 hidroksivitamin D farklı laboratuvarlarda “Competitif Binding Assay” yöntemi ile ölçülebilmektedir. Serum 25(OH)D düzeyi, 25-hidroksivitamin D2 ve D3'ün ikisini birden yansıtmaktadır (11). Vitamin D'nin hepatik hidroksilasyonu,

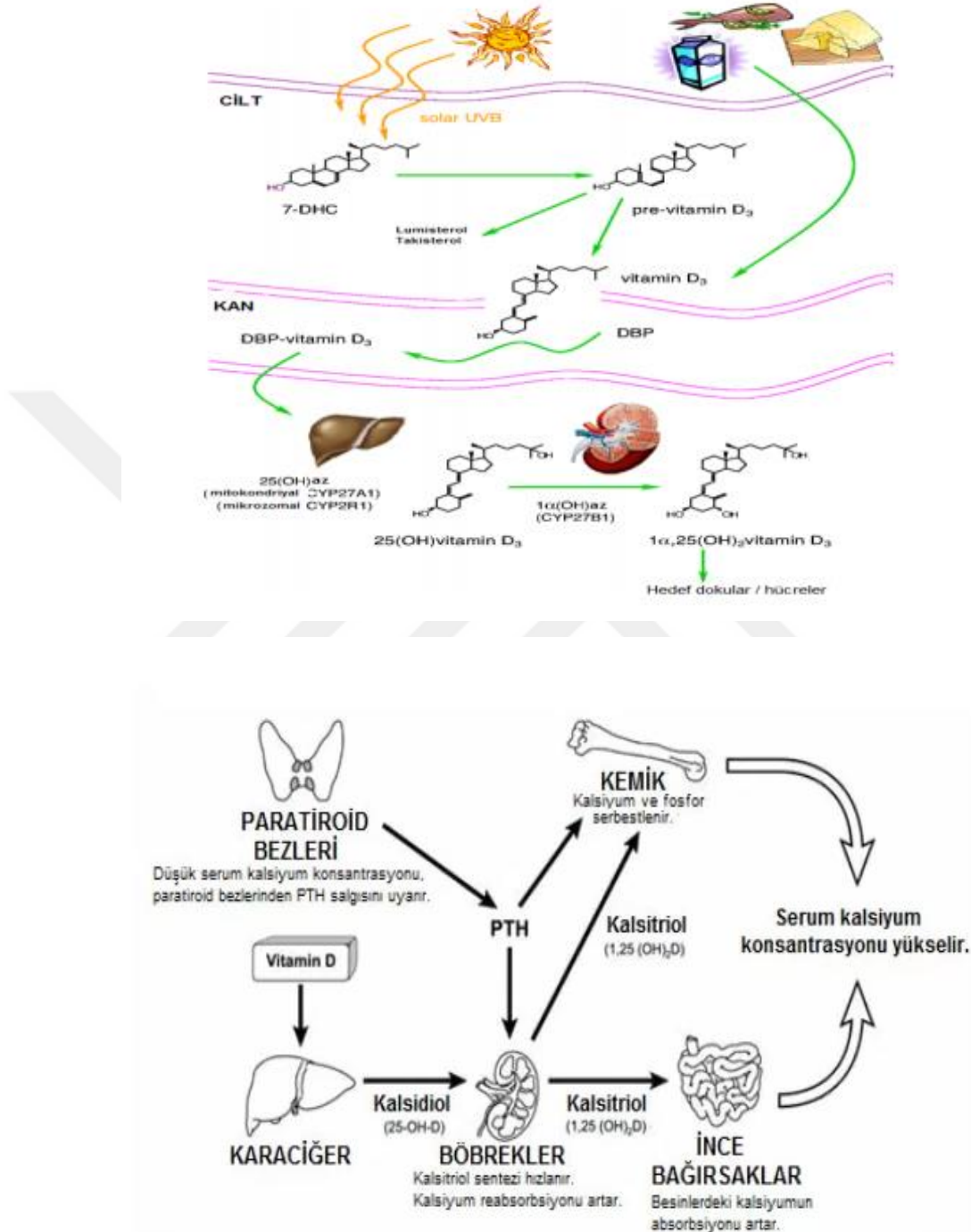


feedback yolu ile düzenlenir. Diyet ile alındığında ve endojen üretimde 25(OH)D düzeyleri yükselirken, ağır kronik hepatik yetmezlikte 25(OH)D düzeyleri düşer. 25(OH)D plazmada yeterli düzeyde olduğunda yağ dokusunda depolanabilir ve yarılanma ömrü 70-80 gündür.

25(OH)D karaciğerde oluştuktan sonra vitamin D bağlayıcı proteine bağlanır ve C1 ve C21'de bir stereospesifik hidrosilasyona uğrayarak, biyolojik olarak aktif bir son ürüne metabolizasyonu için böbreğe taşınır. 25(OH)D böbrekte tübül hücresinin plazma membranında bulunan Megalin'e bağlanarak hücre içine alınır ve 25(OH)D 1- $\alpha$ -hidrosilaz (1 $\alpha$  basamağı) ile biyolojik aktif form olan 1,25 dihidrosivitamin D3[1,25(OH)2D3]'e dönüştürülür. Bu aktif form, hedef organlarda (bağırsak, böbrek, kemik, paratiroid ) etkisini vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak göstermektedir. 1,25(OH)2D3-VDR kompleksi hücre çekirdeğinde retinik asit X reseptörü ile birleşerek, vitamin D cevap elemanı olarak bilinen ve DNA üzerinde bulunan VDRE bölgesine bağlanmakta, bu bağlanma sonucunda Ca bağlayıcı proteinlerin sentezi tetiklenmekte ve bağırsaktan kalsiyum emilimi gerçekleşmektedir (12).

Vitamin D metabolitlerinin inaktivasyonunda ise 24-hidrosilaz (24-OH<sub>2</sub>) görev alır ve kalsitorik aside dönüştürülerek idrar ile atılırlar.

Şekil 2. Vitamin D'nin sentezi, metabolizması ve fonksiyonları (10).



### 2.1.5. D Vitamininin Etkileri

D vitamini gastrointestinal sistem, böbrek ve kemikler üzerine etki eder. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, bağırsaktan kalsiyum, fosfor ve magnezyum emilimini artırmaktadır.

Kalsiyum emilimi calbindin-D adı verilen, barsak mukozasında bulunan kalsiyum bağlayıcı bir protein aracılığıyla olmaktadır (14).

İntestinal fosfor emilimi ise D vitaminine daha az oranda bağımlıdır. Buna rağmen D vitamini eksikliğinde serum PTH düzeyi artarak fosforun renal emilimini azaltır. D vitamini eksikliğinde gelişen hipofosfateminin nedeni artmış PTH düzeyleridir.

D vitamini kemiklerde osteoblast ve osteoklast oluşumunu pozitif yönde uyarır. Fizyolojik süreçte D vitamini osteoblast fonksiyonunda kısmen rol oynamaktadır, osteoklast fonksiyonunu ise değiştirmemektedir. D vitamini, osteoblastların osteokalsin üretimini artırır. Osteokalsin kemik mineralizasyonunda önemli rol oynamaktadır. D vitamini kemik mineralizasyonunda rol alan Alkalen fosfataz (ALP) üretimini de arttırmaktadır.

D vitamini, serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinde artışa neden olmaktadır. İntestinal kalsiyum emiliminin azaldığı durumlarda 1,25-(OH)D vitamini osteoklastların aktivitesini uyararak kemikten kana kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Hipokalsemi ve buna sekonder PTH artışı kalsitriol sentezini uyarır. Kalsitriol hücrelerde proliferasyonu inhibe ederken diferansiyasyonu aktive etmektedir (15,16). Bu etkisini normal hücrelerde ve ayrıca kanser hücrelerinde de göstermektedir. Solid tümörlerde ve lösemilerde bazı hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmektedir. D vitamini reseptör polimorfizmi ile tüberküloz, psöriazis, alzheimer, multiple skleroz, meme kanseri, prostat kanseri ve kolon kanseri arasında anlamlı oranda ilişki tespit edilmiştir (14).

D vitamini miyokard kasılmasını ve insülin sentezini arttırmaktadır. D vitamini eksikliğinde insülin rezistansında ve diyabet riskinde artış saptanmıştır. Bir çalışmada hipertansiyonlu hastaların 3 ay boyunca güneş ışığına maruz bırakılması sonucu 25-(OH)D düzeyi %180 oranında artmış ve sistolik, diyastolik kan basıncında ortalama 6 mmHg azalma görülmüştür. D vitamini eksikliğinde kalp yetmezliği oranında da artış saptanmıştır (16,17).

D vitamini B lenfositlerin immunglobulin sentezini ve T hepler hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Bu immunregülatör etki D vitamininin otoimmün hastalıklarda potansiyel önemini gündeme getirmiştir. Ayrıca D vitamininin nötrofil

ve makrofajların fagositoz fonksiyonunu bozabildiği yönünde bazı çalışmalar vardır (17). D vitamininin beyin ve mental fonksiyonların gelişiminde de etkili olduğu görülmüştür. D vitamin eksikliğinde depresyon sıklığında artış saptanmıştır.

### 2.1.6. Vitamin D Düzeyinin Belirlenmesi

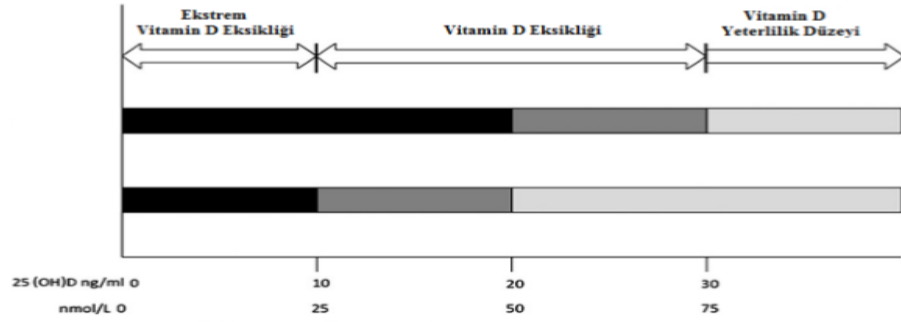
Total 25(OH) vitamin D'nin dolaşımdaki düzeyleri, vitamin D durumunu göstermektedir. Dolaşımdaki total 25(OH) vitamin D; 25 (OH) D<sub>2</sub> ve 25 (OH) D<sub>3</sub>'ü içerir. Bunlar 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>2</sub> ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> gibi aktif metabolitlerin prekürsörleridir(18).

Serum kalsitriol düzeyleri; vitamin D düzeyini göstermede kullanışlı değildir, çünkü serumda 25(OH)D vitamininden 1000 kez daha konsantre halde bulunur. Ayrıca serum kalsiyum, fosfat ve PTH düzeylerinden etkilenir. D vitamininin yeterli olduğunu söyleyebilmek için mineral hemeostazı kadar minimum serum 25(OH)D düzeylerinde 1,25(OH)<sub>2</sub> D' nin normal olması, sekonder hiperparatiroidizmin olmaması, optimize intestinal kalsiyum absorpsiyonu varlığı ve kemik anormalliklerinin olmaması gereklidir. Bu kriterler göz önünde bulundurulduğunda birçok merkez 25(OH)D düzeylerinin en az 20-30 ng/ml (50-75nmol/L) arasında olması gerektiğini kabul edip; vitamin D yetersizliğinin 25 (OH) D düzeyinin 20 ng/ml(50nmol/L)'den daha düşük olması, ciddi eksikliğinin ise 10ng/ml (25nmol/L)'nin altında olması şeklinde tanımlamışlardır (19).

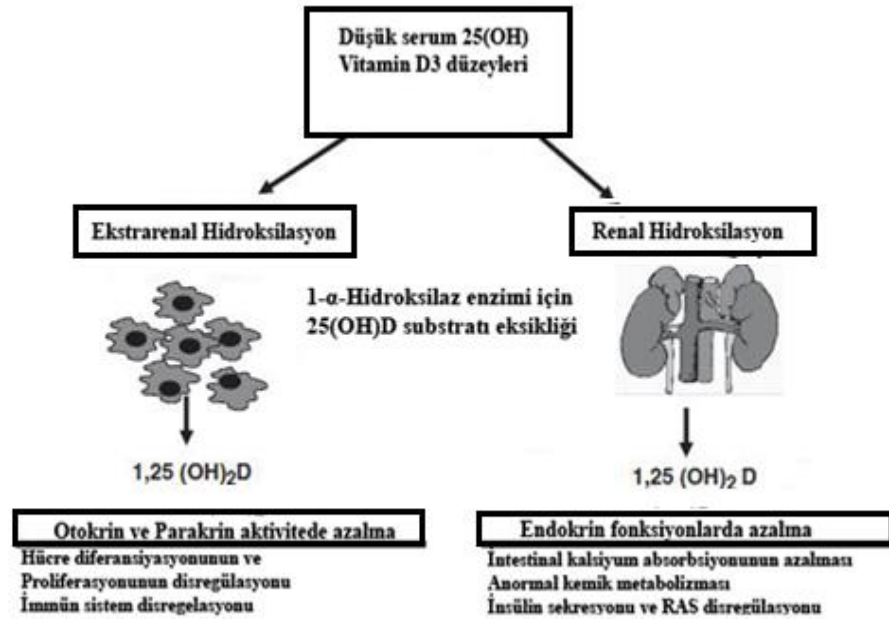
Uzun süre ciddi vitamin D eksikliği hemen daima osteomalazi gelişimi ile ilişkilidir. Bazı otörler, orta düzeyde vitamin D eksikliğini (10-20ng/ml) de D vitamini yetersizliği olarak tanımlamışlardır (20). 25 (OH) D düzeyinin kemik sağlığı için en az 20ng/ml(50nmol/L) olması gerekmektedir. Bununla birlikte serum 25 (OH) D düzeylerinin 30ng/ml(75nmol/L) veya daha üzerinde olması sağlandığında, iskelet sistemi dışındaki diğer etkilerinin de daha iyi olduğu kanıtlanmıştır (21). Öte yandan serum düzeyleri 50-75nmol/ml arasında olsa da bazı olgularda yapılan histolojik ve histomorfometrik incelemelerde, vitamin D eksikliği bulguları saptanmıştır. Sonuç olarak vitamin 25 (OH) D'nin serumda 50-75nmol/ml düzeylerinde olmasının bile özellikle kemik metabolizması açısından yeterli olamayabileceği öne sürülmektedir (21). 25 (OH) Vitamin D düzeyinin 75

nmol/L'den daha yüksek düzeylerinin iskelet dışı etkileri ve vitamin D ilişkili hastalıklardan korunmak için gerekli olduğu şeklinde öneriler de mevcuttur (22).

Şekil 3. 25 (OH) Vitamin D durumunun tanımlanması(20)



Şekil 4. Renal ve Ekstrarenal D vitamini üretimi, Düşük 25 (OH) D vitamini eksikliğinin sonuçları (24)



### 2.1.7 D Vitamini Eksikliği

Prematür doğum, pigmente cilt, güneş ışığına yetersiz maruziyet, cilt yaşının artması, obezite, yetersiz alım, malabsorbsiyon, ilaç kullanımı gibi faktörler D vitamini eksikliği için risk faktörleridir (25).

Koyu tenlilerde yüz, eller ve kollara haftada 2-3 kez 10-15 dakika, açık tenlilerde ise 5-10 dakika güneş ışığı maruziyeti önerilmektedir.

D vitamini ihtiyacının önemli bir kısmı, deride UV ışınlarının etkisiyle sentezlenmesi sonucu karşılanır. Bu nedenle güneş ışınlarına yetersiz maruz kalanlarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Güneş ışığı maruziyetini bölgenin bulunduğu enlem, hava kirliliği, mevsim ve giyim tarzı etkilemektedir. Ekvatora yakın bölgelere güneş ışınları dik geldiği için D vitamini eksikliği daha az görülmektedir (26).

Yaz mevsiminde güneş ışını maruziyeti daha fazla olmaktadır. Yirmi beş faktörlü güneş koruyucu krem UV etkisini %90 önlemektedir. Yaşlanmayla birlikte cildin D vitamini sentez kapasitesi azalmaktadır. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda yaşlılarda renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinin ve gastrointestinal kalsiyum emiliminin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle D vitamini eksikliği yaşlılarda daha sık görülmektedir (26).

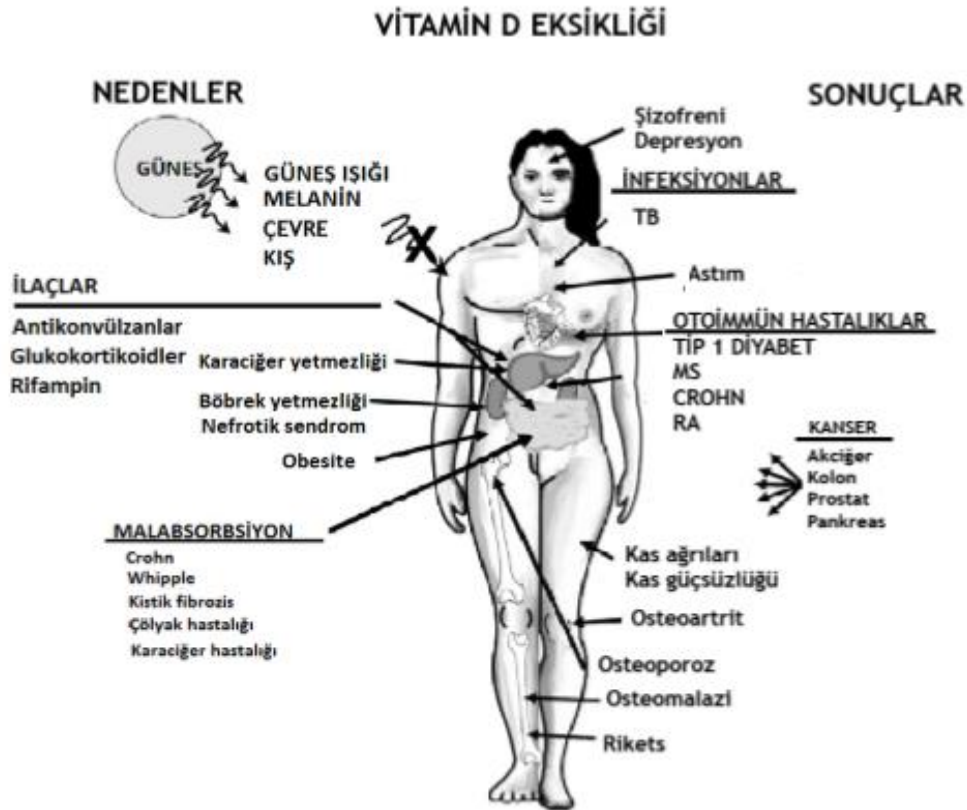
Fenobarbital, fenitoin gibi antikonvülzan ilaçlar hepatik sitokrom p450 enzim aktivitesini arttırmaları. Bunun sonucunda D vitamininin aktif formu olan 25-(OH)D3'ün metabolizasyonu artar ve tüm bu süreç sonunda D vitaminin etkisi azalır(23).

Gebelikte ve laktasyonda D vitamini düzeylerinde önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır. Gebelikte D vitamini eksikliği anneden çok bebeği etkilemektedir. Laktasyonda D vitamini ihtiyacı artmamaktadır.

Tablo 1. D vitamini eksikliği veya direncine neden olan durumlar (28,29)

<b>D vitamini Eksikliği</b> Ciltte azalmış yapım Diyette eksiklik Malabsorbsiyon	<b>Azalmış 1 <math>\alpha</math>-hidroksilasyon</b> Hipoparatiroidizm Böbrek yetmezliği Ketokonazol kullanımı
<b>D vitamininin artmış kaybı</b> Artmış metabolizma(barbituratlar, fenitoin, rifampin) Bozulmuş enterohepatik dolaşım	
<b>Azalmış 25 hidroksilasyon</b> Karaciğer hastalığı İzoniazid kullanımı	<b>Hedef organ direnci</b> D vitamini reseptör mutasyonu Fenitoin

Şekil 5. Vitamin D eksikliği nedenleri ve potansiyel sonuçları (27)



**Tablo 2. Vitamin D eksikliği taranması gereken adaylar(28)**

<b>Kemik hastalıkları</b>	<b>Granülatöz hastalıklar</b>	<b>Diğer (durum/ şartlar)</b>
Rikets	Sarkoidoz	Afrikalılar
Osteomalazi	Tüberküloz	Gebe ve emziren kadınlar
Osteoporoz	Histoplazmoz	Nontravmatik fraktür öyküsü olan yaşlılar
Hiperparatiroidizm	Koksidiomikoz	Düşme öyküsü olan yaşlılar
<b>Kronik hastalıklar</b>	Berilyoz	
KBY	<b>Obezite</b>	
Karaciğer yetmezliği	<b>İlaçlar</b>	
Malabsorbsiyon sendromları	Antiepileptikler	
Kistik fibrozis	Glukokortikoidler	
İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	AIDS tedavisi	
Crohn Hastalığı	Antifungaller	
Bariatrik cerrahi	Kolestiramin	
Radyasyon enteriti		

D vitamini eksikliği sonucu serum kalsiyum seviyesi düşerek PTH salınımı artar. Artan PTH, kemikten kalsiyum serbestleştirir ve böbrekten kalsiyum atılımını azaltır. Böylelikle serum kalsiyum seviyesi normal sınırlarda tutulmuş olur.

Tedavi edilmemiş uzun dönem D vitamini eksikliğinde gelişen hipokalsemi sonucu artan PTH, fosforun renal atılımını arttırarak hipofosfatemide gelişmesine neden olur. Sekonder hiperparatiroidizm sonucu falanks ve metakarpallerde subperiostal rezorbsiyonlar görülebilir. D vitamini eksikliğinde gelişen sekonder hiperparatiroidizm, osteoporoz ve kırık gelişme riskini de arttırmaktadır(30).

D vitamini eksikliği veya optimal seviyesini tanımlayan D vitamini seviyeleri için ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalar 10 ng/ml'nin altındaki değerleri aşık D vitamini eksikliği olarak tanımlamaktadır. Sekonder hiperparatiroidizm gelişiminin, kemik döngüsünün artmasının ve kemik mineral kaybının önlenmesi için gerekli en düşük D vitamini düzeyi 20 ng/ml olarak saptanmış ve bu düzeyin altındaki değerler ise D vitamini eksikliği kabul edilmiştir. 30 ng/ml'nin üzerindeki D vitamini düzeylerinde ise maksimum kalsiyum emilimi sağlanabilmiş ve bu düzey optimal D vitamini düzeyi kabul edilmiştir. 20 - 30 ng/ml'nin arasındaki düzeyler ise suboptimal D vitamini düzeyi kabul edilmiştir (32).

D vitamini düzeyi 30 ng/ml altına düştüğünde bağırsaktan kalsiyum emilimi önemli derecede azalır. D vitamini eksikliğine bağlı gelişen kalsiyum düşüklüğü,



osteoid dokuda mineralizasyon bozukluğu yaparak kemik ağrısı ve kırıklara yol açar. Hipokalsemiye bağlı tetani, kol ve bacak ağrıları görülebilir(31).

İskelet kaslarında D vitamin reseptörleri bulunmaktadır ve fonksiyon görmeleri için D vitaminine ihtiyaç vardır. D vitamini eksikliği sonucu kas güçsüzlüğü ve halsizlik olabilir. Bir çalışmada 25-(OH)D vitamini düzeyinin 4 ng/ml'den 16 ng/ml'e çıkarılması durumunda proksimal kas gücünde artış saptanmıştır. 40 ng/ml üzerinde ise kas gücü maksimum olur. Kas gücü azalmasına bağlı düşme ve kırık riski de artmaktadır (29,30).

D vitamininin immün sisteme etkisi nedeniyle eksikliğinde enfeksiyona eğilim görülür (27). Yapılan çalışmalarda D vitamin eksikliğinin kardiyovasküler hastalık, Tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve periferik vasküler hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (31).

**Tablo 3. 25(OH)D değerine göre vitamin D durumu (32)**

<b>25(OH)D (ng/ml)</b>	<b>25(OH)D (nmol/L)</b>	<b>TANIM</b>
<10	<25	Ciddi Eksiklik
<20	<50	Eksiklik
20-30	50-80	Yetersizlik
30-150	80-325	Yeterli
>150	>325	İntoksikasyon

**Tablo 4. Günlük alınması gereken D vitamini miktarı (28)**

YAŞ	ÖNERİLEN MİKTAR
0 -12 AY	200 IU
1 - 18 YAŞ	400 IU
19 - 50 YAŞ	200 IU
51 - 70 YAŞ	400 IU
> 70 YAŞ	600 IU
GEBE / EMZİREN KADINLAR	200-400 IU
ANNE SÜTÜ ALAN ÇOCUKLAR	200 IU

## **2.2. Parathormon (PTH)**

### **2.2.1. PTH Sentezi ve Salgılanmasının Düzenlenmesi**

PTH salgılanmasını direk bir yol ile kontrol eden tropik hormon yoktur. PTH sentezi ve salgılanması, kan  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Kan  $Ca^{+2}$  ve PTH arasında ters oran ilişkisi vardır. Kan  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun kontrolü için vücudun son derece etkin bir 'geri beslenme' sistemi vardır. Kan kalsiyumu yaklaşık olarak 5,2 mg/dl' nin altına indiğinde, homeostazı sağlamak için, sentezi ve salgılanması artar. Kan  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunda 0,1 mg/dl kadar bir azalma, PTH salgılanmasını 2 katına çıkartabilir. Kan  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu 7 mg/dl altında iken, PTH salgılanması en yüksek düzeydedir. Kan kalsiyumundaki değişikliklere cevaben PTH salgılanmasının yanıtı dakikalar içinde olur.

Hipokalsemi devam ederse, sentez kapasitesini arttırmak için, bezler hipertrofik ve hiperplazik hale gelmeye başlar. Kan kalsiyumu 5,2 mg/dl'nin üzerine çıktığında, PTH sentezi ve salgılanması baskılanır ve  $Ca^{+2}$  düzeyi azalır. Ancak 11 mg/dl üzerindeki  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunda dahi, düşük düzeyde devamlı bir PTH salgılanması vardır ki, bu kan kalsiyumunun daha fazla yükselmesiyle baskılanamaz(32).

$Ca^{+2}$ , PTH sentezi ve salgılanmasını düzenlemek dışında PTH' nin tiroid dokusu içinde parçalanmasında da rol alır. Uzun süreli yüksek  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu PTH sentezini azaltması yanında, PTH'nin paratiroid hücresi içinde proteolizis ile parçalanmasını da artırır. Hipokalsemi dahil bütün uyarıcı faktörlerin PTH salgılanmasını stimüle etmesi, esas hücrelerde adenilat siklazın uyarılması ve hücre içinde siklik adenozinmonofosfat (c-AMP)' ın birikmesi ile, sekretuar granüllerin ekzositozunun artması sonucu meydana gelir. C-AMP' yi parçalayan fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu da, ekzositozu artırır. Paratiroid adenil siklazı,  $Ca^{+2}$  ile inhibe olur(33).

Hiperkalsemik durumlarda c-AMP yapımı düşük düzeydedir. Alfa adrenerjik katekolaminler, PGF-2 $\alpha$  gibi PTH salgılanmasını inhibe eden ajanlar da paratiroid hücrelerinde c-AMP düzeyini azaltırlar. Yani  $Ca^{+2}$ , PTH salgılanmasını kontrol eden başlıca faktör olmakla beraber, c-AMP de PTH salgılanmasında önemli hücrel düzenleyici rolündedir. Beta adrenerjik katekolaminler, dopamin, sekretin, histamin ve PGE-2, adenil siklazı aktive ederek paratiroid hücrelerinde c-AMP düzeyini yükseltir. 1,25(OH)2D3; paratiroidler üzerine direkt etkiyle pre-PTH mRNA' yı azaltarak PTH salgılanmasını inhibe eder. Kan magnezyum düzeyi, PTH salgılanmasının regülasyonunda düşük düzeyde de olsa fizyolojik rol oynayabilir ve bu  $Ca^{+2}$  etkisine benzerdir(32).

Uzun süreli ve çok düşük seviyedeki kan magnezyumu, PTH sentezini engeller ve hipoglisemiye neden olabilir. Zira magnezyum, PTH sentezi için gereklidir. Fosfatın, paratiroidler üzerine doğrudan bir etkisi gösterilememekle birlikte, hiperfosfatemi kalsiyumu düşürerek PTH salgılanmasını artırır. Potasyumun yüksek konsantrasyonu, PTH salgılanmasını stimüle eder. Quabaine de, paratiroid hücreler içine potasyumun girişini inhibe ederek salgılanmayı

azaltır. Quabaine' nin diğ er bir etki mekanizması Na-K ATP' ase pompasını inhibe etmesidir. Histamin H2-reseptörleri aracılığıyla PTH salgılanmasını stimüle eder. Kalsitonin, kortizol ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar ise PTH salgılanmasını indirekt olarak stimüle eder (33).

### **2.2.2. Parathormonun Fizyolojik Etkileri**

Parathormonun üç hedef organı; kemik (osteoblastlar), böbrek ve bağırsaktır. Her biri üzerine etkisi benzer şekildedir ve hücre dışı sıvıda  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu yükseltici yöndedir. Böylece organizmayı hipokalsemiden korur. Plazma  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun regülasyonu iki mekanizma ile olur:

1) PTH' nın yokluğ unda, kemiğ in değı şebilen  $Ca^{+2}$  havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon değı şimi hormonal etki altında değı ldir. Bu değı şim sonucunda kan  $Ca^{+2}$ , u 7 mg/dl civarında tutulur ve nadir durumlarda 6 mg/dl' nin altına iner. İ skelet kalsiyumunun yaklaşık %1' i hücre dışı sıvı ile serbest değı şimlidir.

2) PTH' nın kemik üzerindeki etkisi ile  $Ca^{+2}$  mobilizasyonu sonucunda kan  $Ca^{+2}$ , u 10 mg/dl düzeyinde tutulur (34).

### **2.2.3. PTH' nın Kemik Üzerine Etkisi:**

Dolaşımdaki PTH düzeyine bağı lı olarak net etkisi bifaziktir. Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir ve organik matriksin oluşması ile minerallerin depozisyonunu artırır. Kemik kültürlerinde düşük dozlarda PTH, osteoblastların sayısını ve kollajen sentezini artırır. Nitekim PTH, bir osteoblastik enzim olan ve aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalen fosfatazın plazma düzeyini artırır. Sağlıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerde, hem kemik formasyonunu hem de rezorbsiyonunu stimüle eder ve formasyon, rezorbsiyona eşittir. PTH sekresyonunun artması halinde katabolik, rezorptif aktivite hakim olur. Bu katabolik etki, yani kemikten  $Ca^{+2}$  ve fosfat rezorbsiyonuna neden olması iki fazlıdır. İlk cevap 2-3 saat içinde gözlenen hızlı fazdır ve başlıca etkisi osteositlerin aktivitesi sonucu  $Ca^{+2}$  rezorbsiyonuna yol açmasıdır (34). İkinci faz ise PTH' nın daha uzun süreli yüksekliğ inde, 12-24 saat

sonra belirgin olan yavaş fazdır ve osteoklastların proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna bağlıdır (35).

#### **2.2.4. PTH' nin Böbrekten Kalsiyum ve Fosfat Atılımına Etkisi:**

Glomerülden filtre olan  $Ca^{+2}$ ' nin %98-99' u reabsorbe edilir. Bu reabsorbsiyonun yaklaşık %90' ı proksimal tüplerde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tüplerde olur. Distal tübüler reabsorbsiyon, PTH tarafından arttırılır. Başka bir ifade ile PTH,  $Ca^{+2}$  klirensini azaltır. Proksimal tüpler ve Henle kulpundaki reabsorbsiyon, PTH'ye bağımlı değildir. Böbrekler kan PTH'sindeki değişikliklere çok hızlı cevap verir ve kan  $Ca^{+2}$ ' düzeyinin çok kısa süreli ayarlanmasını sağlar. Hiperparatiroidide,  $Ca^{+2}$  reabsorbsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla  $Ca^{+2}$  atılımının genellikle artmış olması, filtre olan miktarın artmış olmasından dolayıdır.

PTH; hücre dışı sıvısındaki fosfat konsantrasyonunu iki mekanizmayla etkiler:

1) Böbrek üzerine direkt fosfatürik etkiyle plazma fosfatını azaltması.

2) Kemik rezorbsiyonu ile açığa çıkan fosfatın plazma fosfatını yükseltmesi. Glomerülden filtre olan inorganik fosforun %85-90' ı reabsorbe olur. Reabsorbsiyonun büyük kısmı proksimal tüplerde, aktif transport şeklindedir. Bu aktif transportu PTH inhibe eder. PTH verilmesinden sonra 10-15 dakika içinde ortaya çıkan en erken etkisi budur. PTH' nin fosfat ve  $HCO^3$  atılımını artırır ve bu yolla da, ekstraselüler  $Ca^{+2}$  homeostazını etkiler. Bikarbonatürinin yol açtığı asidoz, var olan hiperkalsemiyi ağırlaştırabilir. Fosfatüri, hiperfosfatemiye önleyerek kalsiyum fosfat oluşmasına, böylece PTH' nin,  $Ca^{+2}$ ' u artırıcı etkisinin baskılanmasına engel olur. PTH, ürikasitin renal klirensini azaltır(33,34,35).

### **2.2.5. PTH' nin Bağırsaktan Kalsiyum ve Fosfat Absorbsiyonu Üzerine Etkisi:**

Normal şartlar altında ortalama bir beslenme şekli ile günde yaklaşık olarak 1000 mg  $Ca^{+2}$  alınır. Bunun yaklaşık yarısı üst gastrointestinal sistemden absorbe olur. PTH renal tübüler 25(OH)D3 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimini stimüle ederek, renal kortikal hücrelerde aktif D-vitamini metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır. PTH suprese olduğu zaman 25(OH)D3, vitamin-D etkisi çok az olan 24-25(OH)2D3' e dönüşür. 1,25(OH)2D3 intestinal mukoza hücresine geçerek sitozolde reseptöre bağlanır ve  $Ca^{+2}$  bağlayıcı protein oluşumuna neden olur. Bu da, diyet kalsiyumunun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana transportunu kolaylaştırır. PTH; 1,25(OH)2D3 sentezini arttırmak suretiyle bağırsaktan fosfat absorpsiyonunu da artırır. PTH' nin bağırsaktan  $Ca^{+2}$  absorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemi yapma etkisi aktif vitamin D metabolitinin oluşmasını gerektirdiğinden, oldukça yavaştır ve PTH verilmesinden sonra 24 saat veya daha uzun bir süreci gerektirir; buna karşın bağırsaktan absorpsiyon artışı, kemik üzerine olan etkisinden daha hızlı gerçekleşir.

PTH fazlalığı veya eksikliği durumlarında santral sinir sisteminin, periferik sinirlerin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, serum  $Ca^{+2}$  konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak bozukluklar görülebilir (35).

### **2.3. Kalsiyum Metabolizması**

şeklinde bulunur. Bu kristallerin çevresi, içinde  $Ca^{+2}$  ve fosfat iyonlarının bulunduğu ince bir su tabakası ile kaplıdır. Kemik, hücre dışı  $Ca^{+2}$  ile osteoklastların aracılık ettiği rezorpsiyon ve yüzey tabakasındaki difüzyonel değişim yoluyla dinamik bir denge içindedir.

Hücre içindeki serbest iyonize  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu, yaklaşık 20-100 nmol/l'tir. Kalsiyumun hücre içi konsantrasyonunun korunması, kalsiyumu endoplazmik retikulum, mitokondri gibi hücre içi organellere ve aynı zamanda da hücre dışına pompalayan, güçlü bir aktif transport mekanizması ile düzenlenir.

Total vücut kalsiyumunun sadece küçük bir bölümü hücre dışı sıvıda bulunmasına rağmen, plazma iyonize kalsiyumunun musküler ve kardiyak uyarım üzerine önemli etkileri mevcuttur. Normal koşullarda kan  $Ca^{+2}$  düzeyi 8,4-10,2 mg/dl ya da 4,5-5,0 mEq/L' dir. Kalsiyumun %50' si fizyolojik olarak aktif olan, bağlı olmayan iyonize kalsiyumdur. Toplam kan kalsiyumunun %10 ya da 0,9-1,0 mg/dl'si bikarbonat, sitrat ve fosfata bağlıdır. Kalan %40  $Ca^{+2}$  plazma proteinlerine (albumin, globulin) bağlıdır.

Normal koşullarda  $Ca^{+2}$  diyetle alınır. Diyetle alınan kalsiyumun %30-40'ı bağırsaklardan emilir.  $Ca^{+2}$  emiliminin büyük bölümü ince bağırsakların proksimalinden (duodenum, jejunum), az bir kısmı da ileum ve kolondan olur.  $Ca^{+2}$ , bağırsak lümeninden hücre içine aktif olmayan mekanizmalar ile emilir.  $Ca^{+2}$  hücre içine girdikten sonra, enerji gerektiren bir mekanizma olan  $Ca^{+2}$ -ATP'ase pompasıyla bazolateral membrandan dışarıya doğru pompalanır. Günde 100 - 150 mg kalsiyum bağırsak lümenine geri salınır.

Plazma  $Ca^{+2}$  düzeyi başlıca hormonların, fosfat iyonlarının ve D vitamininin kontrolü altındadır. Fosfat iyonları, plazmada  $Ca^{+2}$  iyonları ile belirli bir dengede bulunmaktadır. Fosfat iyonlarında artma  $Ca^{+2}$  iyonlarında azalmaya, tersi ise kalsiyum iyonlarında artmaya neden olmaktadır(160).

#### **2.4. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid**

1982 yılında ilk kez tespit edilen kalsitonin gen ilişkili peptid "Calcitonin Gene Related Peptide" (CGRP) adrenomedullin, amilin, kalsitonin, intermedin ve kalsitonin reseptör uyaran peptid "Calcitonin receptor-stimulating peptide" (CRSP) gibi nöropeptidlerin kalsitonin ailesine aittir. İnsan CGRP'si ilk olarak medüller tiroid karsinomlu hastaların tiroid dokusundan izole edilmiştir (36).

CGRP, kalsitonin geni tarafından kodlanmıştır. Otuz yedi amino asitlik bir nöropeptid olan CGRP kalp, damarlar, hipofiz, tiroid, akciğer, gastrointestinal sistem gibi geniş bir alanda, biyolojik etki olarak nöromodülasyon, vazodilatasyon, kardiyak kontraktilite, kemik büyümesi gibi bir çok biyolojik olayı etkilemektedir. Bu peptid nöromusküler kavşaktaki motor nöronlardan ve omurilikteki duyu nöronlarından salınır. İki farklı genden elde edilen,  $\alpha$ CGRP ve  $\beta$ CGRP şeklinde iki ayrı izoformu mevcuttur(37).  $\beta$ CGRP esas olarak intestinal nöral sistemde, buna karşın  $\alpha$ CGRP ise

duyusal nöronlarda daha yüksek oranda bulunur. Hücre içi cAMP oluşumu açısından  $\alpha$  ve  $\beta$  CGRP etkileri arasında büyük oranda farklılık yoktur.

CGRP'nin güçlü selektif nonpeptid agonist ve antagonistleri, tedavi amaçlı olarak hipertansiyon, kalp yetmezliği, migren, Reynaud sendromu, preeklampsi ve diyabet tedavisi için geliştirilmektedir (38).

CGRP reseptörünün çok kompleks olması tedavi amaçlı kullanılmasına en büyük engeli oluşturmaktadır. "Adrenomedullin" (ADM) ve CGRP benzer membran reseptör komplekslerine bağlanmaktadır. En iyi bilinen CGRP/ADM reseptör kompleksi "kalsitonin reseptör benzeri reseptör" (CRLR)'dür. Bu reseptörün fonksiyonel olabilmesi için hücre membranında basit membran yapı proteinleri şeklinde bulunan "reseptör aktivitesi düzenleyen protein" (RAMP) adı verilen bir proteine ihtiyacı bulunmaktadır. RAMP'lar üç tiptir. CRLR/RAMP1 kompleksi CGRP reseptör özelliği; CRLR/RAMP2 ve CRLR/RAMP3 kompleksleri ise daha fazla oranda ADM reseptör özelliği göstermektedir. ADM'nin postmembran sinyal iletiminde görevli proteini "reseptör komponent protein" (RCP) olup bu da CGRP üzerinden sinyal iletme özelliğine sahiptir. Böylece ADM ve CGRP'nin fonksiyonel reseptör kompleksinde CRLR, RAMP RCF proteinlerinin yer aldığı kabul edilmektedir (39).

Geniş bir doku yelpazesinde bulunan CGRP reseptörleri çeşitli fizyopatolojik durumlardan sorumlu tutulmaktadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu çoğunlukla güçlü vazodilatasyona ve düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur. CGRP reseptörleri sadece cAMP düzeylerini artırarak değil, aynı zamanda damar düz kas hücrelerinde transkripsiyon seviyesinde asetilkolinesteraz ekspresyonunu "down regüle" ederek de fonksiyon görürler.

## **2.5. Prokalsitonin**

Prokalsitonin, 113 kilodalton ağırlıklı, 116 aminoasitten oluşan, polipeptit bir hormondur. Bu hormon ilk kez 1989 yılında tanımlanmış ve tiroid bezindeki C hücrelerinde üretildiği gösterilmiştir (40,43).

Prokalsitoninin C hücrelerindeki proteolitik enzimlerce parçalanması ile aktif kalsitonin oluşur. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi ile bu son proteolitik basamak



inhibe olur. Prokalsitonin ve diğer fragmanları (katalaksin ve NProCT) dolaşıma katılmaya başlar. Sağlıklı kişilerde bu enzimatik yolak aktif olduğundan prokalsitonin düzeyleri 0,1 ng/ml'nin altındadır. Prokalsitoninin yarı ömrü 20-24 saattir. Artışı bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmektedir ve bakteriyel endotoksin ile temastan dört saat sonra artmaya başlar, 6-8. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır ve 24-48 saat serumda yüksek düzeyde kalabilir (41, 42, 44, 45, 46).

İn-vitro çalışmalarda, özellikle bakteriyel lipopolisakkarit endotoksininin, prokalsitoninin güçlü bir uyarımı olduğu görülmüştür. Ayrıca “Tumor necrosis factor alpha” (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 ve interlökin-2'nin prokalsitonini artırdığı gösterilmiştir (47). Bunun aksine, interferon-gamma prokalsitonin üretimini bloke eder ve viral enfeksiyonlarda düşük prokalsitonin düzeylerinin görülmesine neden olur (47).

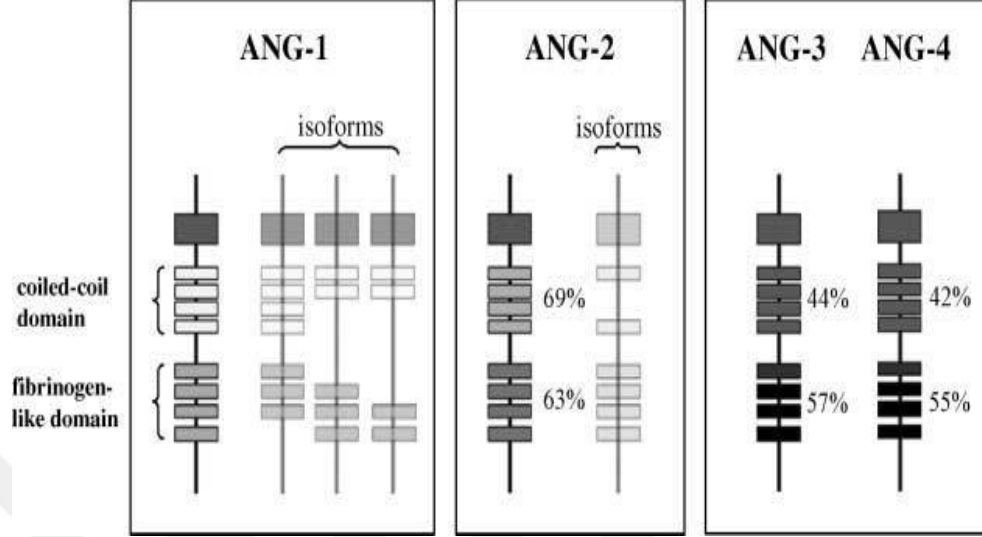
İnvivo çalışmalarda ise ciddi bakteriyel enfeksiyon, sepsis gibi klinik senaryolarda hastalığın ciddiyeti ve mortalite oranları ile prokalsitonin düzeylerinin ilişkili olduğu ortaya konmuştur (45,46).

## **2.6. Anjiopöietinler**

Anjiopöietinler ilk kez 1990'lı yılların ortasında kan damar oluşumu için gerekli büyüme faktörleri ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmıştır. Bilinen dört anjiopöietin vardır; Anjiopöietin-1 (AP 1), Anjiopöietin-2 (AP 2), Anjiopöietin-3 (AP 3) ve Anjiopöietin-4 (AP 4) (Şekil 6).

Anjiopöietinler iki parçadan oluşur. N-terminal sarmal-bobin parçası ligantların homo-oligomerizasyonundan sorumludur. Oligomerizasyon, reseptör aktivasyonu için gereklidir, ancak reseptör bağlanması için şart değildir. Reseptöre bağlanma C-terminalinde yer alan fibrinojen benzeri bölüm aracılığı ile sağlanır (48,49,50,51).

Şekil 6. Anjiopietin ailesinin yapısal organizasyonu (52).



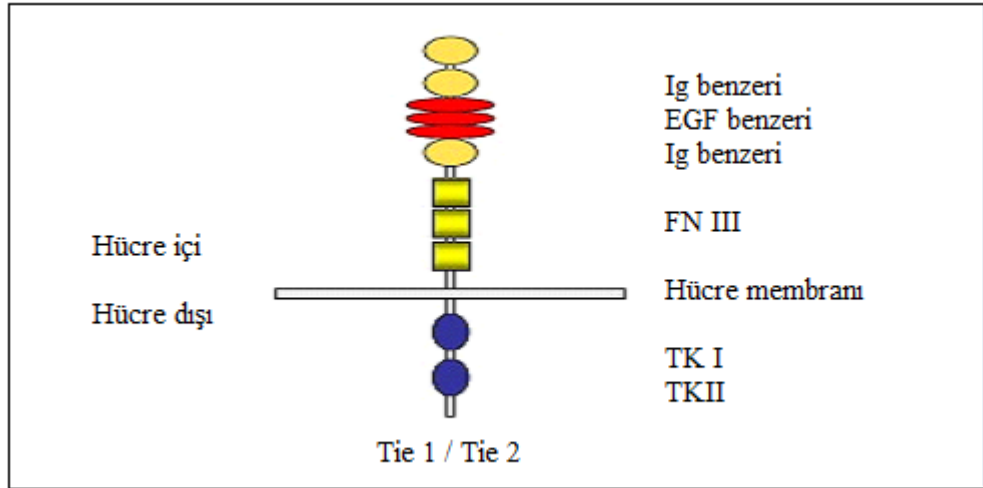
Anjiopietinler salgılanan glikoproteinler olup yaklaşık 75 kDa ağırlığında dimerik molekülerdir. 498 amino asid içeren Anjiopietin-1; 8q22 kromozomunda, 496 amino asid içeren Anjiopietin2 ise 8q23 kromozomunda lokalizedir. Her iki molekülün yapısı % 60 dizi homolojisi gösterir. Ang-1 dört farklı varyant olarak üretilir. 1,5 kb ve 1,3 kb varyantları reseptöre bağlanır ve otofosforilasyonu uyarır. 0,9 kb ve 0,7 kb varyantlar ile kodlanmış olan proteinler Tie-2'ye bağlanır fakat otofosforilasyonu sağlayamaz. Ang-2'nin Ang-2(43) izoformunda sarmal-bobin parçası eksik olup Tie2 fosforilasyonunu stimule edemediği tespit edilmiştir. Ang-1 Tie-2 reseptör agonisti gibi davranır lakin Ang-2 antagonisttir (48,51).

Anjiopietinlerin Tie-1 ve Tie-2 olmak üzere, tirozin kinaz yapısında olan iki reseptörü vardır ancak etkilerini daha çok Tie-2 reseptörü üzerinden yaptığı düşünülmektedir (53). Tie-1 ve Tie-2 reseptörlerinin ekspresyonu büyük ölçüde endotel hücrelerden olur. Tie-2 reseptörü endotel hücrelerindeki ekspresyonu yanı sıra hematopoetik hücreler, endotel öncü hücreler, tümör hücreleri ve melanom hücrelerinden eksprese olur. Monosit subpopülasyonunda Tie-2 pozitifliği, anjiogenik aktivite ile ilişkilidir(54).

Büyük damarların endotel hücrelerinde Tie-2 ekspresyon oranı küçük damarlardakine göre daha yüksektir. Tümör anjiogenezi esnasında Tie-2 ekspresyonu artar. Ligant bağlandığında reseptör dimerize olur (51).

Tie-1 ve Tie-2, İmmünglobülin benzeri ve EGF benzeri kısımlar içerir. Ekstrasellüler kısım üç immünglobülin benzeri kısım, üç EGF benzeri kısım ve üç fibronektin tip III parçası içerir. Her iki reseptörde hücre içi parça kısa olup bölünmüş kinaz bölümü içerir (Şekil 7). Tie-1 ve Tie-2 reseptörlerinin sitoplazmik kısımları %76 benzer dizilim gösterir fakat ekstrasellüler kısımları %33 benzerliğe sahiptir (51).

Şekil 7. Tie reseptör yapısı (53).



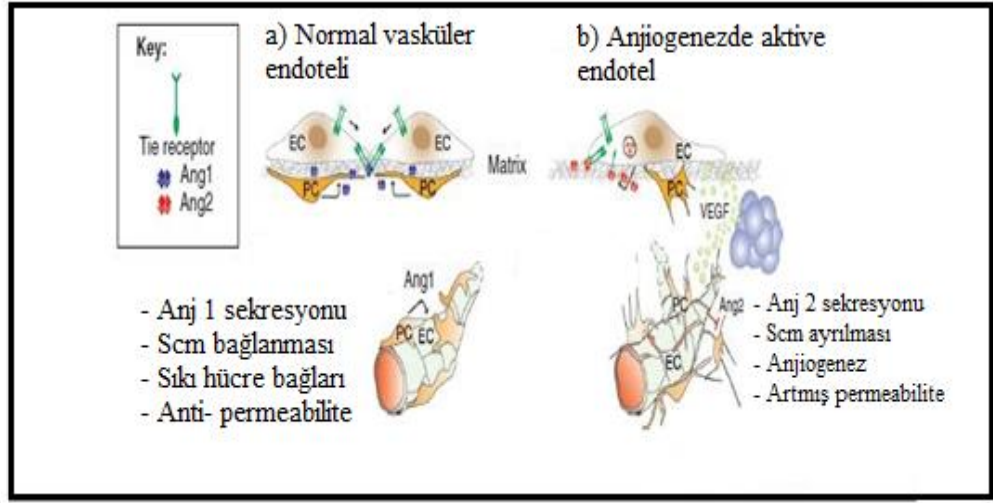
Anjiopietin-1, Anjiopietin-2, Tie-1 ve Tie-2, VEGF tarafından ilk damar pleksusunun oluşumundan sonraki gelişimi sırasında damarın yeniden şekillenmesi için gereklidir. Anjiopietin-1 ve Tie-2 kalp gelişimi için, Tie-1 ve anjiopietin-2 lenfatik gelişimi açısından önemlidir. Anjiopietin-1 mural hücrelerin yokluğunda bile vasküler korumayı sağlar ve endotel hücreleri arasındaki boşlukları azaltarak VEGF ve enflamasyonu kapsayan çeşitli ajanlarla uyarılmış damar geçirgenliğini dengeler. Egzojen anjiopietin-1 endotelial glikokaliksi arttırarak, sağlam küçük damarlarda damar geçirgenliğini azaltır. Bunun tersine anjiopietin-2, anjiogenik

koşullarda perisitlerin ayrılmasını uyarır ve enflamasyon sırasında damarın yeniden şekillenmesine aracılık eder (54).

Enflamasyon, tümör oluşumu gibi nedenlerle uyarılmamış damarlarda anjiopietin-1 perisit ve düz kas hücrelerinden üretilirken, reseptörü Tie-2 öncelikle endotel hücrelerinden eksprese olur. Anjiopietin-2 endotelial Weibel-Palade cisimlerinde depolanır ve trombin, histamin ve sfingozin 1-fosfat gibi çeşitli uyarılara cevap olarak salınır. Anjiopietin-1'in tümör hücreleri tarafından ılımlı ekspresyonu söz konusudur. Anjiopietin-2 ise aktive endotel tarafından üretilirken çoğu tümör hücresi tarafından üretilmez. Hipoksi gelişmesi ile VEGF üretimi ve anjiogenezin başlamasını takiben artmış anjiopietin-2 ekspresyonu, damar regresyonuna ve perisitlerin ayrılmasına neden olur. Hücre biyolojisi çalışmaları anjiopietin-1 ve anjiopietin-2'nin aynı Tie-2 reseptörü üzerinden anjiogenez ve damar stabilitesini nasıl uyardığı konusunda fikir vermektedir (56,57,60).

Ang-1'in Tie-2 agonist etkisi hem in vitro hem de in vivo çalışmalarla desteklenmiştir. Ang-1 Tie-2'ye bağlanır ve tirozin fosforilasyonu yolu ile Tie-2 aktivasyonunu uyarır. Ang1'in endotel hücreleri üzerindeki etkilerini fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)-Akt yolağı üzerinden gösterir (55). PI3- kinaz protein kompleksi adaptör proteinler Grb2 ve Grb14, p85 subuniti ve Dok-R molekülünü içerir. Sinyal yolağında protein kinaz B/Akt yolağı (antiapoptotik yolakta önemli) ve p21 aktive protein kinaz (PAK, hücre göçünde önemli) uyarılır ve hücre göçü, apoptozun inhibisyonu gibi etkilere aracılık eder. Ang-1/Tie-2 yolağı embryonik gelişme, fizyolojik anjiogenez, damar bütünlüğünün korunması, enflamasyon ve tümör büyümesinde önemli roller oynar (56).

**Şekil 8 Aktive tümör endotelinde ve normal damarlarda anjiopietin sinyalizasyonu (56).**



**a)** Endotel hücreleri anjiopietin-1 salgılayan perisit hücreleri ile kaplanmıştır. Anjiopietin-1 damar stabilitesine ve endotel hücre sağkalımına destek olur.

**b)** Anjiopietin -2 endotel hücrelerdeki Weibel-Palade cisimlerinde depolanır, damarların yeniden şekillenme bölgelerinde otokrin faktör olarak salgılanır (enflamasyon, yara veya tümör gelişimi sürecinde).

Pasif endotel hücrelerinin aksine anjiogenik mobil endotel hücrelerinde anjiopietin bağlı Tie-2 reseptörü hücre ekstrasellüler matriks bağlantı bölgelerinde lokalize olup, hücre göçü sırasında endotel hücresi ile ekstrasellüler matriks etkileşimlerini yönetir. Tümör gelişimi sürecinde dokular hipoksiye maruz kalır ve anjiopietin-2 düzeyi bu meydana gelen hipoksi etkisiyle artar ve bu durum yeni gelişen damarların endotelinde ortaya çıkan ilk belirtilerden biridir(58,59).

Anjiopietin-2 uyarılmış endotel hücrelerinde anjiopietin-1'i antagonize eder ve VEGF gibi sitokinlerin tetiklediği endotel hücre yanıtını geliştirir. Hücre kültürlerinde aşırı düzeydeki anjiopietin-2 Tie-2'ye bağlanmak için anjiopietin-1 ile yarışır ve EC-EC kavşaklarında Tie-2 tirozin fosforilasyonunu azaltır. Damarların normal kararlı hallerinde anjiopietin-1 damar matürasyonunu artırır ve sıvı sızıntısını inhibe ederek hücreleri stabilize eder. Bunun tersine anjiopietin-

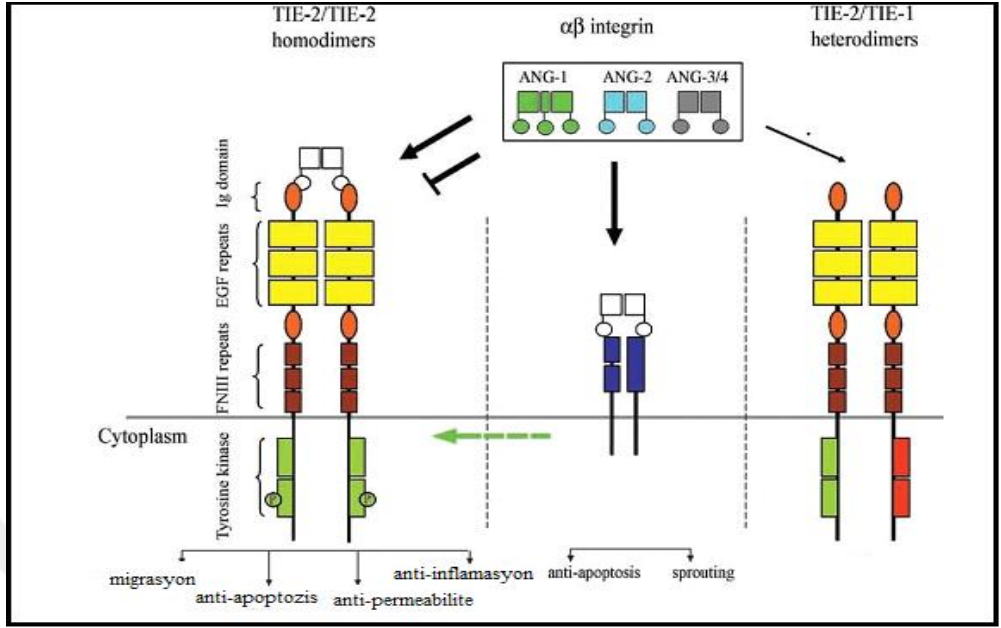
2'nin eksprese olduğu tümör kan damarlarında bazal membran organizasyonu bozulur ve perisit hücre tabakasında defektler oluşarak damardan sızma olur (60).

Anjiopietin2 aktive olan endotelden, endoteliyal Weibel-Palade cisimlerinden salınır bu anjiopietin-1-Tie2 sinyalizasyonunun antagonize edilmesini mümkün kılar böylece VEGF ve TNF $\alpha$  gibi ekzojen sitokinlere endotel hücre yanıtını kolaylaştırır (60). AP 2'nin embriyodaki aşırı ekspresyonu sonucu damar sisteminin gelişimi bozulur, bu anjiogeneze antagonist fonksiyonu olduğunu düşündürür. Ayrıca AP 2 anjiogeneze bFGF ile VEGF'nin sinerjik etkisini antagonize eder ve VEGF'nin anjiogenik aktivitesini dengeler (53). AP 2'nin Tie-2 reseptörü ile durum bağımlı agonist ve antagonist ilişkisi, damar gelişiminde AP 2'nin fonksiyonunun anlaşılmasını daha karmaşık hale getirmiştir. Tie-2'nin hücre içi sinyal yolağı bir çok sitokini içerir, bu da reseptörün regülasyon ve koordinasyonunun doza, zamana ve ortama bağımlı olarak değişebildiğini düşündürür (51). AP 2 doğal olarak Tie-2'nin yarışmalı antagonistidir. AP 2 düzeyinin artışı hem in vivo hem de in vitro AP 1/Tie-2 sinyalizasyonunu inhibe edebilir fakat bazı çalışmalarda AP 2'nin etkilerinin doz ve durum bağımlı olduğu belirtilmiştir (55). VEGF varlığında AP 2, damar filizlenmesini teşvik eder böylece VEGF'nin stimülasyonunu artırır. VEGF'nin yokluğunda Ang-2 damar regresyonunu hızlandıran bir suppresör olarak görev yapar ( Şekil 11) (57).

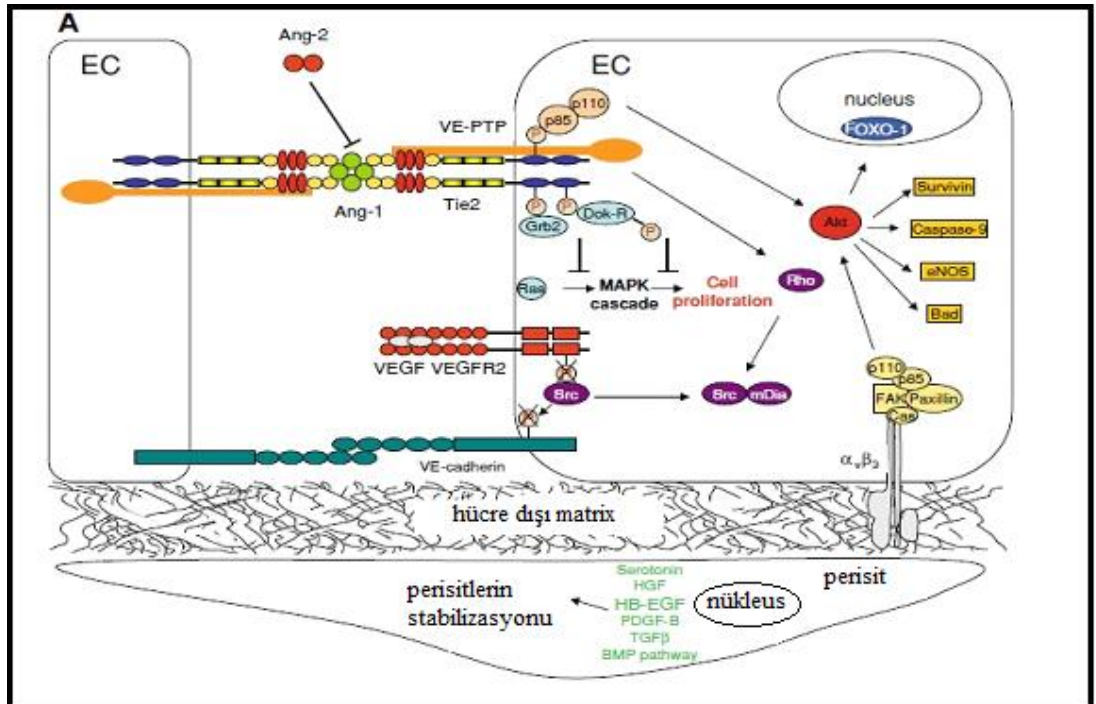
Endotel hücre biyolojisinde Ang-1'in etkisi hakkında fikir birliği olmasının aksine, Ang-2'nin damar olgunlaşması ve embriyonik gelişme esnasındaki anjiogeneze etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (56).

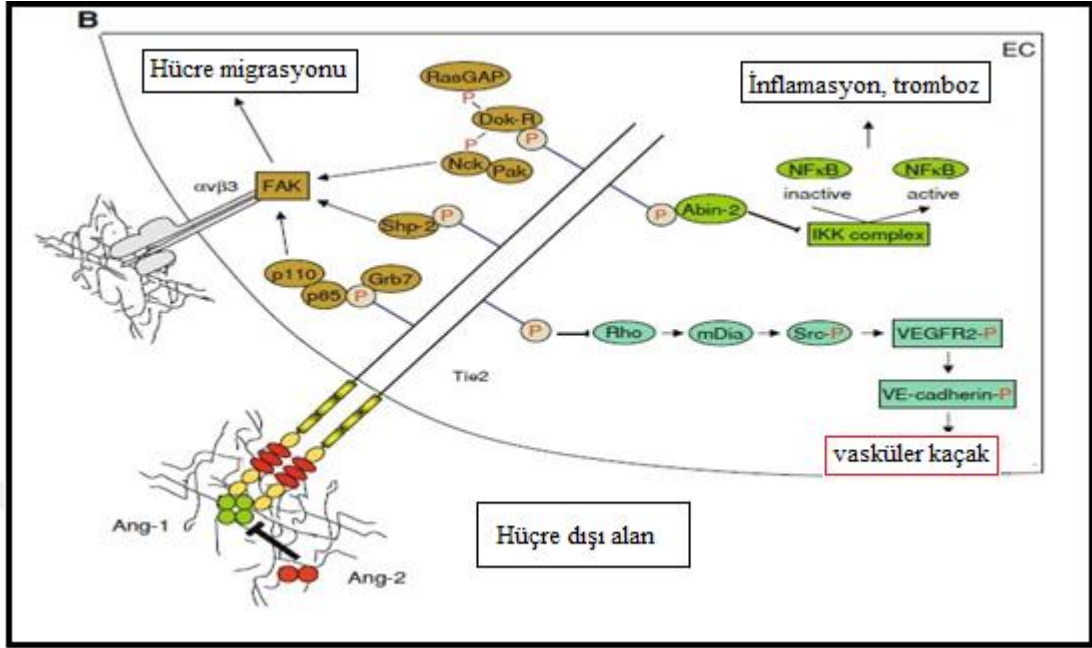
Sonuç olarak; Ang-1, TIE-2'ye bağlanır ve endotel hücreleri ile çevresindeki ekstrasellüler matriks arasındaki etkileşimi teşvik ederek damarları stabilize eder, Ang-2 ise yarışmalı olarak TIE-2'ye bağlanır ve Ang-1'in stabilize edici etkisini antagonize ederek, damarlarda destabilizasyona yol açar (57).

Şekil 9. Anjiopietinlerin reseptöre bağlanmasının yapısal organizasyonu (52).

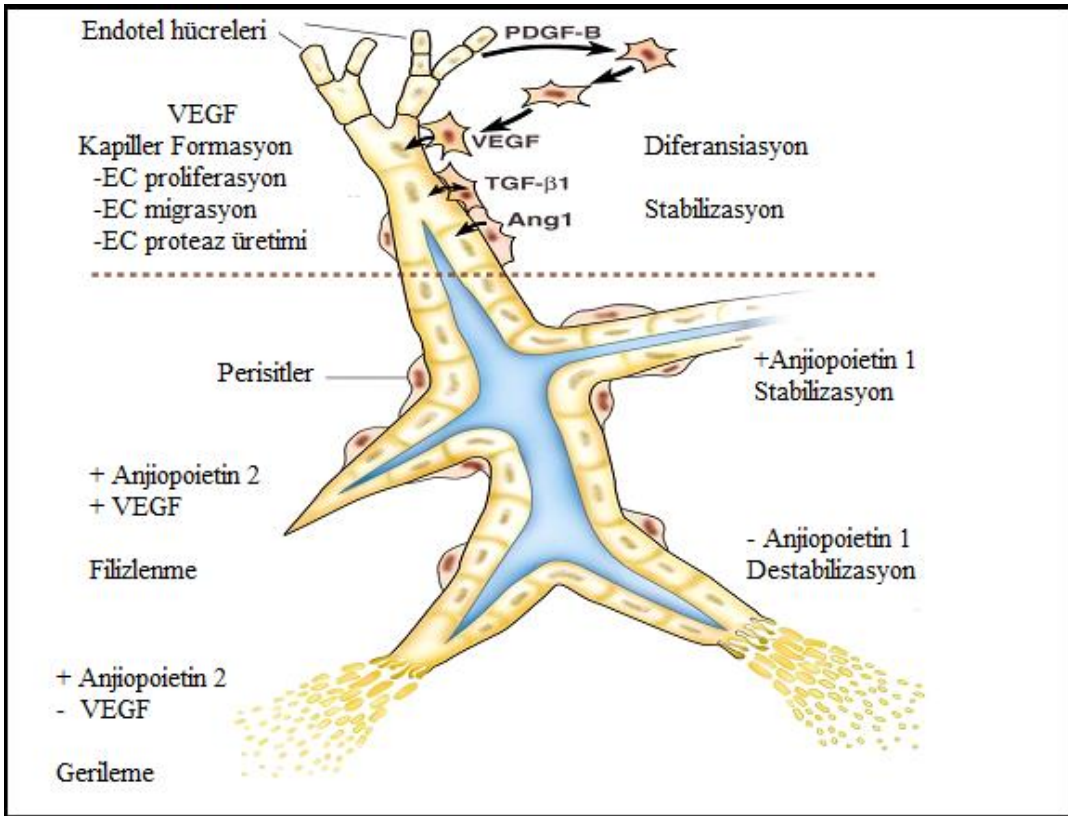


Şekil 10. Anjiopietinlerin sinyalizasyonunun düzenlenmesi (A-B) (51).





**Şekil 11. Damar yapılanmasında multifaktöryal regülasyon (57).**





## 2.7. Skorlama Sistemleri

Yoğun bakımda izlenen hastaların klinik sonuçlarının öngörülmesi, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesini ve verilerin daha önceki verilerle karşılaştırılmasını sağlayacak standart bir sınıflama sistemi ile ilgili çalışmalar uzun sürelerdir yapılmaktadır.

1977' deki bir yayında Cullun ve arkadaşları fizyoloji ve organ yetmezliğini de içeren 11 değişkenin 1 yıllık sağ kalım öngörüsü için yeterliğini araştırmışlardır. Bu ilk çabalar, 1981'de yayınlanan "Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi" (APACHE) skorunun ilk versiyonun ortaya çıkması ile sonuçlanmıştır.

YBÜ' lerde izlenen hastaların çok farklı özellikleri olabildiğinden bu hastaların morbidite ve mortalite yönünden karşılaştırılmaları, sonuçların değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi çok daha zor ve önemlidir. Bu yüzden uzun süredir çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemlerde hastalığın süresi, tipi, derecesi, hastanın fizyolojik rezervi, tedaviye yanıt düzeyi, tedavinin derecesi, tedavinin tipi gibi faktörler göz önüne alınarak hasta değerlendirilmeye çalışılır (61)

Yoğun bakım uzmanlığı giderek gelişmektedir ve hasta sağkalım oranları gittikçe iyileşmektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda nörofizyolojik disfonksiyon, posttravmatik stres bozuklukları, yaşam kalitesinde azalma gibi çeşitli konuları içine alan uzun dönemde morbidite (longterm morbidity) terimi ortaya çıkmıştır. Bu nedenle hastalığın ciddiyeti ve tedavisini yakalamak için geliştirilen sistemlere ek olarak uzun dönem morbiditeye etkili olabilecek organ disfonksiyon bozukluklarını içeren daha karmaşık ve ileri düzey bir değerlendirmeye ihtiyaç doğmuştur(62) .

### 2.7.1. Glasgow Koma Skoru (GKS)

Nörolojik ve metabolik problemleri olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde en çok Glasgow Koma Skoru kullanılmaktadır. Glasgow Koma Skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi % 85 oranında doğru tahmin eder. Düşük puan, artmış nörolojik hasarı yansıtır (63) . Elde edilen toplam skor, nörolojik hasarın derecesini belirtir. Buna

göre; 15– 14 arası hafif, 13–9 arası orta, 8–3 arası ise ağır hasarı işaret eder (Tablo5). Bu skora sistemi sayesinde, resüsitasyon sonrası veya kafa travmalı hastalarda serebral fonksiyonun düzelme olasılığı hakkında da fikir edinilebilir (64,65).

**Tablo 5. Glasgow Koma Skalası**

Göz Açma (E)		Motor Yanıt (M)		Sözel yanıt (V)	
Spontan	4	Spontan,istemli	6	Spontan	5
Sözel uyararla	3	Uyararı lokalize ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı uyararı ile	2	Uyararıdan kaçınma	4	Uygunsuz cevap	3
Yok	1	Global fleksör yanıt	3	Homurtu	2
		Global ekstensör yanıt	2	Yok	1
		Yanıt yok	1		

### 2.7.2. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation= APACHE)

Oluşturulan ilk APACHE sistemi 1979 yılında Washington Üniversitesi Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan 1800 hasta üzerinde uygulanmış ve risk tahmininde güvenilir bir metod olarak önerilmiştir (66). APACHE aynı zamanda yoğun bakım ünitelerinin sonuçlarının değerlendirilmesinde ve farklı tedavi yöntemlerinin başarısının karşılaştırılmasında da faydalı bulunmuştur (66).

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi hastaya ait üç etkene (önceden var olan hastalık, hasta rezervi ve hastalığın ciddiyeti) bağlı olarak, yedi organı içeren 34 değişkene 0-4 arası puan vermektedir. Bu parametrelerden 24 saat süreyle normalden en fazla sapma gösteren değerler dikkate alınmaktadır (67). Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme sistemi 1985'te basitleştirilmiştir (68). Böylece günümüzde en sık kullanılan skora sistemi APACHE II ortaya çıkmıştır. Knaus ve arkadaşları tarafından yapılandırıldığı 1985 yılından beri en yaygın kullanılan skora sistemidir (69). APACHE II üç bölümden oluşur (Tablo 6). Bu üç bölümden alınan puanlar toplanarak ve hastanın operasyon geçirip geçirmediğine

göre hastane mortalitesi belirlenir. Bu sistem çok fazla sayıda fizyolojik değişkenin yanı sıra, hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesine de gerekli kılmaktadır.

APACHE II'de yapılan fizyolojik ölçümlerin sayısı, sonucu etkilemeyecek şekilde 34'ten 12'ye azaltılmıştır. APACHE'de yer alan laktik asit düzeyi, anerji için cilt testi ve serum osmolaritesi gibi fizyolojik ölçümler çıkarılmış, kan üre nitrojeni (BUN) yerine serum kreatinin, serum bikarbonatı yerine ise arteryel pH kullanılmıştır. Serum albumin ve glukoz düzeyi, santral venöz basınç, idrar debisi gibi değişkenler tedavideki farklılıklardan daha çok etkilendiklerinden, sonucu belirlemede daha az önemli oldukları kabul edilmiştir.

APACHE II'de, bazı fizyolojik parametrelerin eşik değerleri ve puanlarının ağırlığı da değiştirilmiştir. GKS daha ağırlıklı oranda puana sahip olmuştur (70). Renal disfonksiyonun kötü prognozu gösterdiği düşünöldüğünden, tüm akut renal yetmezlik durumlarında serum kreatinin değerinin aldığı puan iki katı oranında arttırılmıştır. APACHE sisteminde değerlendirmeye katılan alveol-arteryel oksijen basınç gradiyentini hesaplamak için kullanılan denklem, inspire edilen oksijen ( $FiO_2$ ) düzeyine bağımlı olduğundan,  $FiO_2$ 'nin 0.5'ten düşük olduğu koşullarda arteryel parsiyel oksijen basıncının ( $PaO_2$ ) değerlendirildiği bir sistem geliştirilmiştir. APACHE II'de de kaydedilen değerler, hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerlerdir.

Kronolojik yaş, fizyolojik rezervdeki azalmayı yansıttığı için, akut hastalık durumunda hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite riskini etkileyen önemli bir değişken olduğundan ağırlıklı puan olarak eklenmiştir. Ciddi organ sistem bozukluğu ya da immünsüpresyon öyküsü olanlarda, opere edilmemiş ya da acil cerrahi yatışlara 5 puan verilirken, elektif şartlarda olan yatışlara 2 puan verilmiştir.

Toplam akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte oluşturduğu APACHE II, yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir ve en yüksek puan 71'dir. Toplam skor 25 olduğunda tahmini mortalite %25 iken, skor 35'in üzerinde olduğunda tahmini mortalite %80'in üzerine çıkar (67). APACHE II bireysel sonuçların değerlendirilmesinden ziyade hasta gruplarının karşılaştırılmasında tercih edilir.

APACHE II skorlama sisteminin yetersizlikleri de vardır. Yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmekte, akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümleri bulunmamaktadır.

**Tablo 6. Apache II Skorlama Sistemi**

A (Fizyolojik skor)	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Isı	41	39-40.9		38.5-38.9	36-36.8	34-33.9	32-33.9	30-31.9	29.9
Ort arter basıncı	160	130-159	110-129		70-109		50-69		49
Kalp hızı/dk	140	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	39
Sol sayısı/dk	50	35-49		25-24	12-24	10-11	6-9		5
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	500	350-499	200-349		200-70	61-70		55-60	55
pH	7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.337.49		7.257.32	7.157.24	7.15
Na (mmol/l)	180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	110
K (mmol/l)	7	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-3	3-3.4	2.5-2.9		2.5
Kreatin (mg/dl)	3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		0.6		
Hematokrit (%)	60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		20
Lökosit	40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		1

B (Yaş)	C (Kronik durum skoru)
<= 44	0 Organ yetmezliği veya immünosüpresyon varsa:
45-54	2
55-64	3 a) Acil cerrahi sonrası-5
65-74	5 b) Elektif cerrahi sonrası-2
>= 75	6

APACHE II: A+ B+ C.

### 2.7.3. Ardışık organ Yetersizliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment Score = SOFA = Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi)

SOFA skoru ilk kez 1996 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından sepsisle ilişkili organ yetersizliğini objektif değerlendirme skoru olarak tanımlanmıştır(71). Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmışken, sepsis olmayan hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceği gösterildiğinden “ardışık organ yetersizliği değerlendirme” olarak yeniden isimlendirilmiştir. Diğer sistemlerden farklı olarak, kritik hastalarda gelişen komplikasyonları tanımlamayı amaçlar. SOFA solunum sistemi, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renal sistem olmak üzere altı organ sistemi esas alınarak düzenlenmiştir (Tablo



Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış sırasında gönüllü onam formunu kendisi veya yakını imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri: çalışmaya katılmak istemeyen olgular , 18 yaş altı hastalar, yoğun bakımda 24 saatten daha az izlenen olgular, yatış nedeni enfeksiyon/sepsis olan olgular, başka bir merkezdeki yoğun bakımda izlenmiş olgular, renal replasman tedavisi uygulanan kronik böbrek yetmezliği olguları, fenitoin, fenobarbital, rifampin kullanan olgular olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, yatış tanıları, özgeçmişleri, ek hastalıkları, yatış sırasındaki GKS, SOFA ve APACHE II skorları kaydedilmiştir. Hastalardan yatışlarında Anjiopietin 1 ve 2, Vitamin D, PTH ve kalsitonin değerleri için uygun koşullar altında 4 cc venöz kan alınarak uygun koşullarda (-80 celciusta) biyokimya laboratuvarında saklanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgular yoğun bakım yatışları süresince izlenerek nozokomiyal enfeksiyon, mekanik ventilatör ihtiyacı, ateş ve enfeksiyon bulguları yatış süreleri kaydedilmiştir. Hastaların yoğun bakımdan çıkış bilgileri (taburcuk, devir, eksitus) kaydedilmiştir.

Toplanan kan örnekleri +4 C 'de 3000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serumlarda sodyum, potasyum, klor, kalsitonin, parathormon ve vitamin D analizleri günlük olarak değerlendirilmiş, anjiopietin 1 ve anjiopietin 2 değerleri ise -80C'de saklanarak toplu olarak analiz edilmiştir.

Anjiopietin-1 ve Anjiopietin-2 enzim-linked-immunoabsorbent-assay metodu(ELISA) ile ticari kitlerle (R&D Systems, Quantikine ELISA, Mineapolis, MN, ABD) orijinal prospektüslere göre analiz edilmiştir. ELİSA yıkamaları otomatik yıkama cihazında (BioTek ELx50 Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbanları ELISA okuyucusunda (BioTek ELx800 Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) değerlendirilmiştir. Anjiopietin-2 kitinin intra-assay precision korelasyon katsayısı (CV) değeri 237 pg/ml konsantrasyonda %6,9; 703 pg/ml konsantrasyonda %6,5;, 1301 pg/ml konsantrasyonda %4,2; inter-assay precision CV değeri 276 pg/ml konsantrasyonda %6,9; 805 pg/ml konsantrasyonda %9,1; ve 1494 pg/ml konsantrasyonda 7,4 olarak verilmiştir. Anjiopietin-1 kitinin intra-assay precision CV değeri 587 pg/ml konsantrasyonda %2,4; 1179 pg/ml konsantrasyonda %2,4; 2339 pg/ml konsantrasyonda %3,3; inter-

assay precision CV 620 pg/ml konsantrasyonda %6,4;, 1230 pg/ml konsantrasyonda %5,5 ve 2533 pg/ml konsantrasyonda 5,6 olarak verilmiştir.

Serumda sodyum, potasyum ve klor düzeyleri iyon selektif elektrod yöntemiyle analizörde (Beckman Coulter Systems AU5800, Brea, CA, ABD) orijinal reaktifleriyle analiz edilmiştir. Kalsitonin analizi kemilüminesans immünometrik metodla analizörde (Siemens Immulite 2000 XPi , Flanders, NJ, ABD) orijinal reaktifleriyle analiz edilmiştir. Parathormon düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemle analizörde (Beckman Coulter Unicel DXI 800 Immunoassay, Brea, CA, ABD) orijinal reaktiflerle analiz edilmiştir. 25 OH vitamin D analizi analizörde elektrokemilüminesans metodla (Cobas e411 Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) orijinal reaktiflerle analiz edilmiştir.

### **Veri Analizi**

Toplanan veriler SPSS programı ile analiz edilmiştir. Araştırmanın bağımlı değişkeni yatış süresince oluşan (nozokomial) enfeksiyon ve mortalitedir. Tek değişkenli analizlerde parametrik durumlarda student's t testi, ki kare testi; parametrik olmayan durumlarda Mann Whitney U ve Fischer'in kesim testi; çok değişkenli analizlerde ise logistik regresyon testi kullanılmıştır.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Tanımlayıcı Bulgular**

Çalışma, Anestezi Yoğun Bakım'da Haziran 2106 – Ağustos 2017 tarihleri arasında yatan, “dahil edilme” kriterlerine uygun 156 hasta ile tamamlanmıştır.

Hastaların yaş ortalaması  $52.3 \pm 21.7$  (min:18 max:94) olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan olguların %66,7'sini oluşturan 104 kişi erkek ve %33,3'ünü oluşturan 52 kişi kadındır.

**Tablo 8.** Araştırmaya katılanların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%
Erkek	104	66,7
Kadın	52	33,3
	156	100

Hastaların yatış tanıları incelendiğinde: travma nedeni ile yatan hasta oranı % 35.3 iken, genel durum bozukluğu nedeni ile yatan hasta oranı %18.6 idi. Bu değerleri %10,3 ile özkıyım/entoksikasyonlar, %7.1 ile solunum yetmezliği, %5,1 ile kardiyopulmoner resusitasyon sonrası olgular (post kpr), %5.1 ile serebrovasküler olay, %4.5 ile post-operatif izlem , %3.8 ile spontan subaraknoid kanama, %1.9 ile akut miyokard enfarktüsü, %1.3 ile pulmoner emboli, %0.6 ile KOAH ve %6.4 ile diğer tanımlar izledi.

**Tablo 9.** Araştırmaya katılanların yoğun bakım'a yatış tanılarına göre dağılımı

Yatış tanısı	Sayı	%
Travma	55	35,3
Genel durum bozukluğu	29	18,6
Özkıyım/entoksikasyonlar	16	10,3
Solunum yetmezliği	11	7,1
Post-kpr	8	5,1
Serebrovasküler olay,	8	5,1
Post-operatif izlem	7	4,5
Sp. subaraknoid kanama	6	3,8



Akut miyokard enfarktüsü	3	1,9
Pulmoner emboli	2	1,3
KOAH	1	0,6
Diğer	10	6,4
Toplam	156	100

Çalışmaya katılan hastaların yatış anında ölçülen D vitamini değerleri minimum 3 ng/ml, maximum 50 ng/ml olarak kaydedilmiştir. Olguların hesaplanan orta “mean” D vitamini değeri 8,32 ng/ml, standart sapma değeri (SD), 8,71 ng/ml olarak belirlenmiştir. D vitamini yetersizliği için sınır 20 ng/ml değeri olarak alındığında; 3 ng/ml - 19,99 ng/ml düzeyleri arasında 142 olgu saptanmıştır (tüm olguların %91’i). 14 olgunun D vitamini sonuçları ise 20 ng/ml – 50 ng/ml değerleri arasında ölçülmüştür (toplam olguların % 9’u).

**Tablo 10.** Araştırmaya katılanların D vitamini düzeyi

D vitamini	Sayı	%
< 20 ng/ml	142	91,0
≥ 20 ng/ml	14	9,0
	156	100

Hastaların GKS değerleri minimum 3, maksimum 15 olmak üzere, ortalaması 8,62 ve standart sapma değeri ise 4,81 olarak kaydedilmiştir. APACHE 2 skorları minimum 4 ve maksimum 36 olmak üzere, ortalaması 16,0 ve standart sapma değeri 6,69 olarak kaydedilmiştir. SOFA skoru minimum 1, maksimum 17 olmak üzere, ortalama 7,76 ve standart sapma değeri 3,08 olarak kaydedilmiştir.

**Tablo 11.** Hastaların GKS, APACHE 2 ve SOFA skoru değerleri:

	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>
GKS	8,62	4,81
APACHE 2	16	6,69
SOFA	7,76	3,08
	99	100

Çalışmaya katılan hastaların Anjiopietin 1 değerleri minimum 1,80 ng/ml, maksimum 94,70 ng/ml, ortalama 24,66 ng/ml ve standart sapma değeri 20,89 ng/ ml olarak kaydedilmiştir. Anjiopietin 2 değerleri ise minimum 0,9 ng/ml, maksimum 55 ng/ml, ortalama değeri 7,20 ng/ml ve standart sapma değeri 9,42 olarak kaydedilmiştir.

**Tablo 12.** Araştırmaya katılanların anjiopietin 1-2 değerleri:

	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>
Anjiopietin 1	24,66 ng/ml	20,28 ng/ ml
Anjiopietin 2	7,20 ng/ml	9,42

Hastalardan %69,2'sine tekabül eden 108'i mekanik ventilatör desteğinde iken, 48 olgunun (tüm olguların %30,8'i) mekanik ventilatör ihtiyacı olmamıştır.

**Tablo 13.** Araştırmaya katılanların mekanik ventilasyon ihtiyaçları:

	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
MV ihtiyacı olan hastalar	108	69,2
MV ihtiyacı olmayan	48	30,8

---

hastalar

---

Araştırmamıza katılan hastaların %49,4 ünün takiplerinde ateş görülürken, %50,6 olgunun takibinde ateş görülmemiştir. Kültür sonuçlarında üreme olan olgular ise tüm hastaların % 54,4 iken üreme olmayan olguların oranı %45,5 olarak saptanmıştır.

**Tablo 14.** Araştırmaya katılanların ateş ve enfeksiyon oranı:

	Sayı	%
Ateş olan hastalar	77	49,4
Ateşi olmayan hastalar	79	50,6
Toplam	156	100
<hr/>		
Kültür sonucu pozitif olan hastalar	85	54,4
Kültür sonucu negatif olan hastalar	71	45,5
Toplam	156	100

Değerlendirmeye alınan 156 hastanın prognozları göz önüne alındığında, taburcu veya devir olan hasta sayısı 125 iken kaybedilen hasta sayısı 31 olarak kaydedilmiştir.

**Tablo 15.** Araştırmaya katılan olguların prognozları:

	Sayı	%
Taburcu veya devir olan hastalar	125	80,1
Kaybedilen hastalar	31	19,9
Toplam	156	100,0

#### 4.2. Çözümleyici Bulgular

Araştırmadan katılan hastaların tetkiklerinden elde edilen D vitamini, Anjiopoietin1 ve Anjiopoietin 2 değerleri ile mortalite, enfeksiyon ve yoğun bakımda kalış süreleri karşılaştırıldı. İlk olarak olguların Anestezi Yoğun Bakım'a yatış anlarında alınan kan örneklerinden elde edilen D vitamini değerleri ile mortalite ve enfeksiyon ilişkileri *Student's t-test* ile değerlendirildi. Taburcu veya devir olan hastaların 25-(OH)D ortalama değeri 9,24 ±9,40 ng/ml, kaybedilen olguların 25-(OH)D ortalama değeri 4,64±3,15 ng/ml olarak kaydedildi. Hastaların yatış anındaki 25-(OH)D düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p<0.01).

AP1 ortalama değeri taburcu veya devir olan hasta grubunda 26,76 ng/ml, standart sapma değeri 20,20 ng/ml olarak bulunurken, kaybedilen olgularda ortalama değeri 16,21 ng/ml ve standart sapma değeri 18,65 ng/ml olarak kaydedildi. AP1 ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. (P değeri <0,01).

AP2 ortalama değerleri ile mortalite arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Taburcu veya devir olan hasta grubunda AP2 ortalama değeri 57,53 ng/ml ve standart sapma değeri 69,68 ng/ml olarak kaydedildi. Kaybedilen olgularda AP2 ortalama değeri 13,04 ng/ml ve standart sapma değeri 14,62 ng/ml olarak görüldü. AP2 ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulundu (P değeri <0,01).

**Tablo 16.** Araştırmaya katılanların D vitamini düzeyleri, AP1 ve AP2 ile mortalite arasındaki ilişki

	<b>Taburcu/devir</b>	<b>Kaybedilen</b>	<b>P</b>
25-(OH)D	9,24±9,40 ng/ml	4,64±3,15 ng/ml	0,008
AP1	26,76±20,20 ng/ml	16,21 ± 18,65 ng / ml	0,01
AP2	57,53±69,68 ng/ml	13,04±14,62 ng/ml	<0,0001

*\*Student's t test; p<0.05 anlamlı*

**Tablo 17.** Araştırmaya katılanların kalsitonin, parathormon, fosfor ve kalsiyum düzeylerinin mortalite ile arasındaki ilişki

	<b>Taburcu/devir</b>	<b>Kaybedilen</b>	<b>P *</b>
Kalsitonin	2,11±0,69 ng/ml	3,94±6,27 ng/ml	0,002
Parathormon	59,84±78,11 ng/ml	97,44 ± 125,52 ng / ml	0,038
Fosfor	3,42±1,25 ng/ml	4,17±1,57 ng/ml	0,005
Kalsiyum	8,08±0,90 ng/ml	7,66±0,97 ng/ml	0,023

*\*Student's t test; p<0.05 anlamlı*

Araştırmaya katılanların D vitamini düzeyleri, AP1 ve AP2 ile enfeksiyon durumları karşılaştırıldı. 25(OH)D, AP1 ve AP2 arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

**Tablo 18.** Araştırmaya katılanların D vitamini düzeyleri, AP1 ve AP2 ile enfeksiyon arasındaki ilişki

	<b>Enfeksiyon yok</b>	<b>Enfeksiyon var</b>	<b>P*</b>
25-(OH)D	9,74±7,76 ng/ml	7,14±9,32 ng/ml	0,63
AP1	25,59±18,47	23,82±21,83	0,59
AP2	6,03±9,09	8,12±9,62	0,15

*\*Student's t test; p<0.05 anlamlı*

**Tablo 19.** Araştırmaya katılan hastaların enfeksiyon durumları ile mortalite arasındaki ilişki:

	<b>Taburcu</b>	<b>Kaybedilen</b>	<b>P*</b>
<b>Enfeksiyon yok</b>	%94.4	%5.6	0,0001
<b>Enfeksiyon var</b>	%68.2	%31.8	

*Ki kare testi; p<0.05 anlamlı*

Hastaların D vitamini, Anjiopoietin1 ve Anjiopoietin 2 değerleri ile yoğun bakımda yatış süreleri karşılaştırıldı. 25-(OH)D ve AP2 düzeyleri ile yoğun bakım kalış süreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülürken AP1 düzeyi ile YB yatış süreleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

**Tablo 20.** Araştırmaya katılanların D vitamini, AP1 ve AP2 düzeyleri ile YB yatış süreleri arasındaki ilişki:

	<b>48 saat altı</b>	<b>48 saat üstü</b>	<b>P*</b>
25-(OH)D	11.41±7,57	8.06±8.78	0,02
AP1	19,06±13,43	25,09±20,76	0,55
AP2	3,10±2,10	7,54±9,71	0,008

**\*mann whitney ; p<0.05 anlamlı**

Hastaların yatış anında kaydedilen SOFA, GKS, APACHE2 skorlarının mortalite ve YB yatış süreleri ile karşılaştırıldı. SOFA ve APACHE2 skorlarının mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur(P<0,001). GKS ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulunamamıştır (P>0,01)

**Tablo 21.** Araştırmaya katılanların SOFA, GKS ve APACHE2 skorları ile mortalite karşılaştırılması

	<b>Taburcu/devir</b>	<b>Kaybedilen</b>	<b>P*</b>
SOFA	7,32±2,91	9,58±3,14	0,0001
APACHE 2	14,37±5,95	22,54±5,47	0,0001
GKS	8,94±4,87	7,35±4,37	0,1

**\*Student's t test; p<0.05 anlamlı**

Hastaların yatış anındaki laktat düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Taburcu veya devir olan hastaların laktat değeri  $2,39 \pm 1,90$  mg/ml iken kaybedilen hastaların laktat değeri  $3,50 \pm 2,45$  mg/ml olarak bulundu. Sonuçlara göre hastaların yatış anındaki laktat düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (P<0,05).

**Tablo 22.** Hastaların laktat düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki:

	Taburcu/devir	Kaybedilen	P
Laktat	2,39 ± 1,90	3,50 ± 2,45	0,007

*\*Student's t test; p<0.05 anlamlı*

Ki kare ve mann whitney u analizinde anlamlı bulunan değişkenlerle ileri analiz olarak logistik regresyon enter metodu uygulanmıştır. Kurulan modelde mortaliteyi belirlemekte sadece AP2 nin anlamlı olduğu( p:0.025) görüşmüştür. R kare değeri 38.4 olarak saptanmıştır. Kurduğumuz model mortalite ve taburculuk arasındaki bu dört değişkenin ilişkisini %38.4 ünü açıklayabilmektedir. Modelin genel tahmin etme oranı ise % 84.5 dir.

**Tablo 23.** Hastaların D vitamini, AP1 ve AP2 değerlerinin logistik regresyon ilişkisi:

	P	Odds ratio	Güven aralığı Lower/Upper
Reg. D vit	0,9	6,934	0,85/15,32
Reg. AP1	0,14	3,144	1,256/7,871
Reg. AP2	0,03	4,519	1,689/12,092

*\* Logistik regresyon enter modeli*

Mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan D vitamini, AP1, AP2, enfeksiyon, SOFA, APACHE 2, laktat, PTH, fosfor, kalsiyum parametrelerinin kendi içinde sırası ile D vitamini, AP1 ve AP2 ile ilişkileri incelenmiştir.



**Tablo 24.** Hastaların D vitamini düzeyleri ile mortalite üzerine anlamlı diğer parametrelerin ilişkisi:

	R	P
AP1	0,132	0,102
AP2	<b>-0,206</b>	<b>0,01*</b>
Enfeksiyon		0,63**
SOFA	-0,128	0,112
APACHE 2	-0,126	0,118
Laktat	-0,156	0,052
Kalsitonin	-0,29	0,718
PTH	-0,096	0,234
Fosfor	-0,60	0,457
Kalsiyum	<b>0,267</b>	<b>0,01*</b>

\*pearson korelasyon testi

\*\* student t test

**Tablo 25.** Hastaların AP1 düzeyleri ile mortalite üzerine anlamlı diğer parametrelerin ilişkisi:

	R	P
D vit	0,132	0,102
AP2	<b>-0,178</b>	<b>0,026*</b>
Enfeksiyon		0,602**
SOFA	-0,058	0,470

APACHE 2	-0,067	0,408
Laktat	-0,037	0,651
Kalsitonin	-0,130	0,105
PTH	<b>-0,192</b>	<b>0,016*</b>
Fosfor	-0,091	0,259
Kalsiyum	<b>0,173</b>	<b>0,034*</b>

\*pearson korelasyon testi

\*\* student t test

**Tablo 26.** Hastaların AP2 düzeyleri ile mortalite üzerine anlamlı diğer parametrelerin ilişkisi:

	R	P
D vit	<b>-0,206</b>	<b>0,01</b>
AP1	<b>-0,178</b>	<b>0,026*</b>
Enfeksiyon		0,156**
SOFA	<b>0,159</b>	<b>0,048*</b>
APACHE 2	0,118	0,142
Laktat	<b>0,206</b>	<b>0,01</b>
Kalsitonin	0,024	0,765
PTH	<b>0,359</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fosfor	<b>0,283</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Kalsiyum	<b>-0,170</b>	<b>0,034*</b>

\*pearson korelasyon testi

\*\* student t test

## 12. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı yoğun bakımda izlenen olguların sağkalımlarına D vitamini, AP1 ve AP2 düzeylerinin etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmamızda D vitamini düzeyleri normalin altında olan olgularda yoğun bakım mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Yoğun bakım üniteleri günümüzde modern sağlık sisteminin bir parçası olup, son yıllarda YBÜ'lerde yatış oranı hızla artmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonlar mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli parametrelerin başında gelir. Nozokomiyal enfeksiyonlar geniş spektrumlu ve pahalı antibiyotiklerle uzun süreli tedavi gerektirir. Hastanın hastanede yatış sürelerinin uzamasına ve sağlık giderlerinde artışa neden olur, bu nedenle nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi ve erken tanınıp etkin tedavi edilmesi, yoğun bakım tıbbının en önemli amaçlarından biridir.

Yoğun bakım hastalarının mortalite ve morbidite oranlarına etkili olduğu bilinen D vitamini yalnızca bir vitamin olarak değil, immün sistemde rol alan ve aynı zamanda hormonal mekanizmalarda da önemli yeri olan bir faktördür. D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gibi mekanizmalar ile mortalite üzerine etkili olabileceği gösterilmiştir (77). Son yıllarda D vitaminin otokrin ve parakrin etkilerinin, metabolizmanın bir çok aşamasında önemli roller oynadığını bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Düşük vitamin D düzeyinin kanser, immün sistem disfonksiyonu, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve metabolik sendromla ilişkili olduğu çok sayıda çalışma ile vurgulanmıştır (78,79.80). Bu nedenle güncel araştırmalar D vitaminin iskelet sistemindeki etkilerinden çok, sistemik etkileri üzerine yoğunlaşmaktadır.

D vitaminin pleiotropik etkileri arasında immün sistem, endotel/mukozal fonksiyonlar, glukoz metabolizması ve kalsiyum homeostazı vardır. Bu bilgiler, vitamin D yetersizliğinin yoğun bakım olgularındaki morbidite oranlarına nasıl etki ettiğini açıklamada yardımcı olabilir. D vitamini makrofaj ve nötrofiller tarafından

üretilen endojen bir antimikrobiyal peptid olan katlelisidin (LL-37) yapımını arttırmaktadır(81). Bu peptid gram pozitif, gram negatif, mantar ve mikobakterilere karşı, tümünü kapsayacak şekilde, geniş bir spektrumda savaş vermektedir (82). Bununla birlikte vitamin D proenflamatuar sitokinler olan interlökin 1, interlökin 2, interlökin 6, interlökin 8, interlökin 12, interferon gama ve tümör nekroz faktör alfa üretimini 'down regule' etmektedir (83,84). Aynı zamanda D vitamini anti-enflamatuar sitokinler olan IL-4, IL-5, IL-10 üretimini 'up-regüle' etmektedir(85). Bu hücrel ve moleküler etkiler, D vitamini yetersizliğinin immün sistem üzerindeki olumsuz etkilerinin yoğun bakım olgularındaki kritik hastaların zayıf adaptif immün cevaplarını açıklamaktadır.

D vitaminin PTH – kalsiyum aksında anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir. Hipokalseminin yoğun bakım olgularında morbiditeye yol açtığı önceden beri kabul edilmektedir (86). Normalde hipokalsemiden kaçınmak için PTH salınımı artar ve böbreklerden kalsiyum absorpsiyonunda ve kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonunda artış meydana gelir ve öte yandan PTH 1,25(OH)D salgılanmasını arttırarak D vitamini düzeyini yükseltmektedir; sonuç olarak PTH intestinal kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak ve D vitamini düzeyini yükselterek sağkalım üzerine olumlu etki eder (86,87).

Jueyu Hu ve arkadaşlarının Çin'de 216 hasta ile yaptığı prospektif bir çalışmada, üçüncü basamak yoğun bakımda izlenen hastaların ilk 24 saatte D vitamini, kalsiyum, paratiroid hormon düzeyleri ve Apache 2 skorları kaydedilmiş ve bu parametrelerin mortalite ile ilişkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, D vitamini yetersizliği olan hasta gurubunda yüksek Apache 2 skoru, yüksek pozitif kan kültür oranı ve yüksek mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. ( $p<0,05$ )(88) Aynı çalışmada Apache2 skoru ve laktat düzeyleri mortalite ile karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). Serum PTH ve kalsiyum düzeylerinin ise mortalite ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkide olmadığı görülmüştür (88).

Rafael ve arkadaşlarının Brezilya'da cerrahi yoğun bakım ünitesinde yatan 135 hasta ile yaptığı prospektif bir çalışmada; hastaların D vitamini düzeyleri ile 28 günlük mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım yatış süresi ve enfeksiyon oranları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, 18 yaşından büyük, yoğun bakımda en az 3 gün izlenen, kronik böbrek yetmezliği olmayan, gebe olmayan ve

paratiroid fonksiyonları normal olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yoğun bakıma yatış anında demografik verileri, yatış tanıları, laktat düzeyleri, Apache 2 skorları, SOFA skorları, pozitif kültür sonuçları ve D vitamini düzeyleri kaydedilmiştir. Araştırmacılar, vitamin D düzeyinin ortalamasını 13.3(8,1-20) ng/ml olarak bulmuş, sadece 16 (%11.8) hastada vitamin D düzeyinin yeterli olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada 101 (%74.8) hastada D vitamini eksikliği görülmüştür. 28 günlük izlemde vitamin D düzeyleri normalin altında olan 59 hastadan 19'u kaybedilmiş (%32.2), vitamin D düzeyleri normal olan 76 hastadan ise sadece 10'u kaybedilmiştir (%13.2). Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,0014). Çalışmadan elde edilen verilere göre 25(OH)D düzeyinin yüksek ölüm riskini tahmin etmede en iyi cutoff değerinin 12 ng/ml olduğu belirlenmiştir. D vitamini düzeyi ile yoğun bakım yatış süreleri karşılaştırıldığında 25(OH)D<12 ng/ml olan grup ile 25(OH)D> 12 ng/ml olan grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,092). İnvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olan (25(OH)D<12 ng/ml) 44(%74.6) hasta ile, 59 (%77.7) hasta (25(OH)D>12 ng/ml) karşılaştırıldığında, ventilatör desteği açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (p=0,834). Enfeksiyon ve pozitif kültür oranları ile 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldığında, bu iki grup hasta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(89).

Biz de çalışmamızda hastaların yatış anında alınan kan örneklerinden elde edilen 25(OH)D düzeyleri ile sağkalım oranlarını karşılaştırdık. 156 hastanın 25(OH)D düzeyleri göz önünde tutulduğunda ortalama 25(OH)D düzeyi değeri  $8,32 \pm 8,71$  ng/ml olarak kaydedildi. Sağkalım oranlarına bakılınca taburcu veya devir olan 125 hastanın (%80,1) 25(OH)D düzeyi ortalaması  $9,24 \pm 9,40$  ng/ml iken, kaybedilen 31 olgunun (%19,9) 25(OH)D düzeyi ortalaması  $4,64 \pm 3,15$  ng/ml olarak saptandı ve yatış anındaki D vitamini düzeylerinin mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,01). Bizim sonuçlarımız yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulundu.

Araştırmamıza katılanların D vitamini düzeyleri ile yatış süresince pozitif kan kültürü olanlar karşılaştırıldığında, yatış süresince enfeksiyon görülmeyen 71 hastada (%45,5) 25(OH)D düzeyleri  $9,74 \pm 7,76$  ng/ml iken, enfeksiyon olduğu belirlenen 85 hastada (%54,4) 25(OH)D düzeyleri  $7,14 \pm 9,32$  ng/ml olarak bulundu, gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildi (p>0,05). Hastaların invaziv mekanik

ventilatör ihtiyaçları ile yatış anlarındaki 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldığında MV desteğine ihtiyacı olan 108 hastanın 25(OH)D düzeyi  $7,76 \pm 9,08$  ng/ml, MV ihtiyacı olmayan 48 hastanın ise 25(OH)D düzeyleri  $9,53 \pm 7,78$  ng/ml olarak görüldü. MV ihtiyacı ile yatış anındaki D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ( $p > 0,05$ ), bu sonuçlar Rafael ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri sonuçlar ile uyumludur.

Cecchi ve arkadaşları İtalya'da yoğun bakımda izlenen 170 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada hastaların D vitamini düzeyleri ile mortalite oranlarını karşılaştırmışlardır. Yatış nedeni sepsis olan hasta grubundaki vitamin D düzeyleri, yatış nedeni travma olan hasta grubuna göre önemli oranda düşük bulunurken, D vitamininin mortalite üzerine etkisi, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(90).

Endotelial aktivasyonu, organ disfonksiyonu ve enflamasyonda önemli rol oynayan Anjiopoetin 1 ve anjiopoetin 2, yoğun bakım olgularında özellikle 28 günlük yüksek mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. (91) Yoğun Bakım olgularında D vitamini ve angiopoietin 1 ve 2 düzeylerinin mortalite, multi organ yetmezliği üzerinde rol oyandıkları da bilinmektedir(92).

Anjiopoietin 1 ve AP 2 yarışmalı olarak Tie2 reseptörünün aynı bölgesine bağlanır. Angiopoietin 1 Tie2 reseptörüne bağlandığında, Tie-2 yi aktif hale getirirken; bunun tersine angiopoietin 2, reseptör aktivitesi üzerine antagonist etki eder (93,94,95,96). Angiopoietin 1 enflamatuar sitokinleri ve endotel cevabını inhibe ederek endotel fonksiyonlarını koruyucu etki gösterir. Ek olarak AP1, VEGF'yi inhibe ederek VEGF'nin potansiyel angiogenez için adhezyon fakörleri salgılamasını ve trombin ile indüklenen permeabilite artışını önler(97,98).

Bununla beraber AP2 permeabilite artışına ve endotel hücre aktivasyonuna neden olarak enflamatuar cevabı tetikler(99,100). AP lerin vasküler bariyerin korunması ve endotel aktivasyonundaki bu önemli rolleri nedeni ile bir çok otör bu faktörleri sepsis biyomarkeri olması açısından araştırmıştır(101,102,103). Yoğun bakımda izlenen kritik olguların başvuru anındaki AP2 düzeylerinin yüksek olması ile bu olgulardaki düşük sağkalım oranı, ciddi morbidite ve çoklu organ yetmezliği sendromu arasında ilişki bulunmuştur(104,105,106,107,108). Ancak yoğun bakımda izlenen olguların D vitamini, AP1 ve AP2 düzeylerinin sağkalım üzerine etkilerini

bu üç parametrenin kendi aralarındaki korelasyon ilişkisini araştırarak inceleyen bir başka çalışmaya literatürde rastlamadık.

AP2 özel olarak endotel hücrelerince üretilip Weibel Palade granüllerinde depolanır ve endotel hücrelerinin uyarılması ile hızlıca salınır(109). AP2 salınımının yüksek olduğu alanlarda bozulmuş endotel bariyeri ve artmış mikrovasküler kaçak olduğu ve hatta kliniğe de yansıyan hemodinamik bozuklukların başlayabileceği gösterilmiştir.(110,111). Bu mekanizmaların devamı olarak bozulmuş hemodinaminin renal ve hepatik hasarlara yol açarak, AP2 nin organ sistemleri üzerine dolaylı yoldan olumsuz etkileri olduğu da kabul edilmektedir(112,113,114). Yüksek plazma AP2 düzeylerinin yoğun bakım hastalarında ALI ve SEPSİS gelişimini öngörmede faydalı olabileceği savunulmuştur(115). AP2, vasküler geçirgenlik artışı nitrik oksit ve prostoglandin E2 den bağımsız olarak VEGF yolağından indüklemektedir(116). İnsan kohort çalışmaları yüksek AP2 ve düşük AP1 düzeylerinin artmış sepsis riski ve ALI ile ilişkisi olduğunu göstermiştir(117,118). AP ler kronik böbrek hastalıkları ve dissemine intravasküler koagülopati ile ilişkili bulunmuştur(119). AP2 Weibel Palade cisimciklerinin içinde vWF, doku tipi plazminojen aktivatörü ve P – selektinler ile birlikte depolanır. AP2 salınımı bu nedenle endotel geçirgenliği, enflamasyon ve koagülasyon kaskadını aynı anda direk ve dolaylı yollardan uyararak, çoklu bir sistemik cevap başlatmış olur (120,121). Bazı çalışmalar göstermiştir ki TNF alfa, AP2 ekspresyonunu direk olarak stimüle etmektedir(122,123).

Shu-Min Lin ve arkadaşlarının yoğun bakımda yatan 96 hasta ile yaptığı prospektif bir çalışmada AP1, AP2, Tie-2 ve VEGF düzeyleri; hastaların yoğun bakıma yatış, 3'üncü ve 7'inci günlerinde ölçülmüş ve prognoz ile karşılaştırılmıştır. Plazma AP1 düzeyleri kaybedilen hasta grubunda sağkalan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. (Sırası ile 1. gün:  $4.0 \pm 0,5$  ng/ml, 7,1 $\pm$ 0,5 ng/ml  $p < 0,001$ ; 3.gün:  $3,8 \pm 0,6$ ng/ml, 7,1 $\pm$ 0,5 ng/ml  $p < 0,0001$ ; 7.gün:  $4,7 \pm 0,7$  ng/ml, 11,0 $\pm$ 0,8 ng/ml,  $p < 0,0001$ ). Ayrıca plazma AP2 düzeyleri kaybedilen hasta grubunda sağkalan gruba göre ilk gün alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçlarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $15,8 \pm 2,0$  ng/ml,  $9,5 \pm 1,2$  ng/ml  $p < 0,05$ ). Plazma VEGF ve Tie-2 düzeyleri ile mortalite karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ )(124).

Aurore ve arkadaşlarının Fransa'da bir üniversite hastanesi merkez yoğun bakım ünitesinde 20 hasta ile yaptığı prospektif bir çalışmada, endotel biyomarkeri olan AP2, E-selektin ve endocan düzeyleri kaydedilmiş ve hemodinamik, renal, hepatik yetmezlik ve mortalite ile karşılaştırılmıştır. AP2 düzeyleri kaybedilen hasta grubunda sağkalan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ayrıca plazma AP2 düzeyleri ile organ yetmezlikleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). (125).

Fisher ve arkadaşlarının Kanada'da yaptıkları Kanada, ABD ve Avustralya yoğun bakımlarında izlenen 341 hasta grubunu içeren çok merkezli kohort çalışmasında; hastaların AP1 ve AP2 düzeyleri ile mortalite ve organ disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yüksek AP2 düzeyleri ile hepatik yetmezlik, koagülopati, akut böbrek yetmezliği ve yüksek mortalite oranlarının ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,05$ ). (126).

Tsangaris ve arkadaşları Atina'da Attikon Üniversitesi hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen ARDS tanısı almış 53 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada plazma AP2 düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Plazma AP2 düzeyleri ile hastaların mortalite ve sağkalım oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(127).

Biz de çalışmamızda hastalardan yatış anında alınan kan örneklerinden elde edilen plazma AP1 ve AP2 düzeyleri ile mortalite oranlarını karşılaştırdık. Plazma AP1 düzeyleri sağkalan hasta grubunda, kaybedilen gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Plazma AP2 düzeyleri de sağkalan hasta grubunda kaybedilen guruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

Araştırmamıza dahil edilen hastaların AP1 ve AP2 düzeyleri ile olguların enfeksiyon oranları karşılaştırıldığında, AP1 ve AP2 ile enfeksiyon arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

SOFA ve APACHE II, yoğun bakım olgularının değerlendirilmesinde yaygın kullanılan ve geçerliliği tüm otoriteler tarafından tartışmasız kabul edilen skora sistemleridir (128,129,130,131). Bizim çalışmamızda da hastaların yatış anında kaydedilen SOFA, APACHE II skorlarının mortalite ile ilişkisi incelendiğinde, SOFA ve APACHE II skorlarının mortalite ile ilişkisi literatürle de uyumlu olacak şekilde anlamlı bulunmuştur.



Bu çalışmanın ana hedefi D vitamini, AP1 ve AP2 düzeylerinin yoğun bakım mortalitesine etkilerini araştırmaktır. Fakat bunun yanısıra yoğun bakım mortalitesine etkili olabilecek diğer faktörler de araştırma kapsamında çalışılmıştır.

Yoğun bakım olgularında mortalite ile ilişkili faktörler pek çok araştırmacı tarafından çok geniş şekilde incelenmiştir ve özellikle laktat düzeyi ve kalsiyum düzeylerinin mortalite ile önemli ilişkisi olduğu bildirilmiştir(132).Biz de çalışmamızda laktat yüksekliği ve kalsiyum düşüklüğünün yoğun bakım mortalitesini arttırdığını saptadık. Serum laktat düzeyi yoğun bakım mortalitesi için bağımsız bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Hiperlaktetiminin kritik hastalarda lokal ya da sistemik oksijen sunumu ile oksijen tüketimi arasındaki dengesizliği yansıttığı, sebebi ne olursa olsun özellikle katekolaminler ile tedavi edilen hipermetabolik olgularda ve sepsiste hepatik laktat klirensinin azalması ve organ perfüzyonlarının bozulması ile birlikte görüldüğü bilinmektedir (132,133). Bu nedenle tüm kritik olguların sağkalım oranlarının düşüklüğü ile laktat yüksekliği doğrusal ilişkilidir(134,135,136).

Bizim çalışmamızda kan kalsiyum düzeyi düşüklüğü ile yoğun bakım mortalitesinin yüksekliğinin arasında doğrusal bir ilişki olduğunu saptadık. Kalsiyum, kas kontraksiyonu, endokrin-ekzokrin ve nörokrin fonksiyonlar üzerine çok önemli etkileri olan bir iyonudur (137). Hipokalsemi yoğun bakım olgularında %60 lara varan oranlarda görülen, fizyolojik fonksiyonları ve yoğun bakım mortalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur(138,139). Ciddi hipokalsemi larengeal spazm, karpapedal spazm, bronkospazm, konvülzyon ve solunum arrestine neden olabilir. Ayrıca iritabilite,depresyon,azalmış kognitif fonksiyon ve EKG değişiklikleri (QT intervali kısalması ve aritmiler) yanısıra kalp yetmezliğini de neden olabilir. Tüm bunların yanı sıra kritik olgularda hipokalsemi PTH salınımında ve etkisinde yetersizlik ve D vitamini eksikliği veya rezistansına neden olabilir(139,140).

Ayrıca bizim incelediğimiz parametrelerden kalsitonin, PTH, fosfor düzeylerinin de yoğun bakım mortalitesi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(141). Biz de çalışmamızda tek tek bakıldığında SOFA, Apache 2, laktat, kalsitonin, PTH, fosfor ve kalsiyum değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık (Tablolar 17, 21 ve 22).

Araştırmamızda izlediğimiz olguların serum kalsitonin düzeyleri sağkalım grubunda ortalama  $2,11 \pm 0,69$  ng/ml iken, kaybedilen hasta grubunda  $3,94 \pm 6,27$  ng/ml olarak saptanmıştır. Serum kalsitonin düzeylerinin mortalite ile olan ilişkisi incelendiğinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ )

Çalışmamızda elde edilen veriler, serum PTH, fosfor ve kalsiyum düzeylerinin mortalite ile karşılaştırıldığında sonuçların istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğunu göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Yapılan çalışmalar, PTH yüksekliğinin intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığı ve bu yol ile miyokard hücrelerinde nekroza kadar varabilen hasarlanmalara sebep olduğunu göstermiştir (142,143). Ayrıca özellikle D vitamini düşüklüğü ile birlikte olduğunda yüksek PTH'nın vasküler kalsifikasyonu artırarak kronik böbrek hastalıkları riskini arttırdığını savunan çalışmalar da mevcuttur (144). Kalsitonin kan kalsiyum ve fosfat düzeylerini düşüren osteoklastik aktiviteyi inhibe eden, tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Yüksek konsantrasyonlarında kalsiyumun ve fosforun idrar yolu ile atılımını da artırır. Deneysel çalışmalarda aterosklerotik kalsifiye plak oluşumunu engelleyebildiği gösterilmiştir (145). Serum kalsitonin düzeyleri ile serum kalsiyum, alkalin fosfat ve PTH düzeyleri arasında ilişki olduğunu veya aksini savunan çalışmalar da vardır (146,147,148). Serum kalsitoninin yüksek olduğu olgularda vitamin D düzeylerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. (149). Ayrıca serum kalsitonin yüksekliğinin vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğu da savunulmuştur (150). Ancak kalsitonin yüksekliği ile yoğun bakım mortalitesinin ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Fosfor, vücutta yaygın şekli ile fosfat olarak yer alan ve bu hali ile yoğun bakım mortalitesini etkilediği gösterilen bir mineraldir (151,152), fosfatın vasküler kalsifikasyon üzerinden miyokardiyal hasarlanma riskini arttırdığı savunulmuştur (153,154). Yapılan çalışmalar bize fosfor, fosfat, kalsitonin, PTH ve vitamin D'nin birbiri ile yakın ilişkide olarak, organ fonksiyonlarını koruma ve organ yetersizlikleri açısından önemli rol oynadıklarını göstermektedir. Çalışmalar genellikle böbrek ve miyokard fonksiyonları açısından planlanmış ve sonuç olarak vasküler yapılanma ve özellikle vasküler kalsifikasyonun oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. (155,156,157,158,159,149,150,151)

Çalışmamızda olguların D vitamini düzeyleri ile, kalsiyum ve AP2 düzeyleri arasında mortalite yönünden etkileşim, korelasyon ilişkisi araştırılarak incelenmiştir

ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı şekilde olguların plazma AP1 düzeyleri ile; AP2 ( $p<0,05$ ), PTH ( $p<0,05$ ) ve kalsiyum ( $p<0,05$ ) düzeyleri de mortalite üzerine olan etkileri açısından birlikte, korelasyon ilişkisi bakılarak incelenmiştir ve bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Son olarak plazma AP2 düzeylerinin; D vitamini ( $p<0,05$ ), AP1( $p<0,05$ ), SOFA skoru( $p<0,05$ ), laktat ( $p<0,05$ ) ve PTH ( $p<0,001$ ) düzeyleri ile topluca mortalite üzerine olan etkileri araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi bulunmuştur. Bütün bu incelemeler bize plazma D vitamininin kalsiyum – AP2, plazma AP1 düzeyinin AP2 – PTH – kalsiyum ve plazma AP2 düzeyinin D vitamini – SOFA – laktat –PTH üzerinden mortalite ile ilişkili olduklarını göstermiştir. Bu çoklu ilişkileri araştıran bir başka literatüre rastlayamadık. Bu nedenle çalışmamızın en önemli bulgusu D vitamini, AP1 ve AP2 nin , yoğun bakım mortalitesi ile direkt ilişkisi olduğu söylenen yukarda belirttiğimiz parametreler ile tek tek ve gruplar halinde mortalite açısından anlamlı oranda etkileşim içinde olduğunu ortaya koymasındır.

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda yoğun bakımda izlenen olguların yatış anındaki plazma D vitamini, AP1 ve AP2 değerlerinin sağkalım üzerine etkileri araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca, D vitamini, AP1 ve AP2'nin, mortalite üzerine etkili diğer parametreler ile birlikte yoğun bakım mortalitesi açısından anlamlı korelasyon ilişkisi içinde olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu parametrelerin daha fazla hasta sayısının yer aldığı yeni çalışmalar ile incelenmesi, yoğun bakım mortalitesini tahmin etmede bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilebilmelerine ışık tutacak yeni verilerin elde edilmesine olanak sağlayabilir. Sonuç olarak, yapılacak çok merkezli yeni araştırmaların ışığında, yoğun bakıma yatışta saptanan D vitamini, AP1 ve AP2 düzeylerinin, yoğun bakım sağkalımının tahmininde kullanılabilir standardize protokollere katkıda bulunabileceği kanısına varılmıştır.

Toplumdaki D vitamini yetersizliğinin yüksek oranı ve yoğun bakım ünitelerinin fiziki koşulları nedeni ile hastaların D vitamini üretiminin düşük olması

göz önüne alındığında, yoğun bakım hastalarında plazma D vitamini düzeylerinin belirlenmesi, takibi ve gerekli durumlarda replase edilmesinin, yoğun bakımda izlenen olguların sağkalımını olumlu yönde etkileyeceği kanısına ulaşılmış bulunmaktayız.



## KAYNAKLAR

1. Vincent JL. Nosocomial infection in adult intensive-care units. *Lancet* 2003;361: 2068-2077
2. Ustaçelebi Ş. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Editörler: Mutlu T, İmir T. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999; 734-735.
3. Holick, M.F., Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*, 2003. 88(2): p. 296-307.
4. Kimball, S., H. Fuleihan Gel, and R. Vieth, Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2008. 45(4): p. 339-414.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine, partXIV. 16th edition: p. 2246-2249.
6. Circulating Angiopietin-1 Correlates With the Clinical Course of Multiple Organ Dysfunction Syndrome and Mortality in Patients With Severe Sepsis *Medicine* Volume 94, Number 20, May 2015
7. Park JH, Park KJ, Kim YS, Sheen SS, Lee KS, Lee HN, Oh YJ, Hwang SC. Serum angiopietin-2 as a clinical marker for lung cancer. *Chest* 2007;132;200-206.
8. Harrison's Principles of Internal Medicine, partXIV. 16th edition: p. 2246-2249.
9. Holick, M.F., Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res*, 2003. 164: p. 3-28.
10. Vitamin D In Institute of Medicine, F.a.N.B., Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC; National Academy Press, 1997
11. Heath D. A., Shaw N. J., Calcium and bone metabolism. *Clinical Pediatric Endocrinology Oxford*. Blackwell Science Press, Ed: Brook CGD, Hindmarsch PC, Oxford, ABD, 2001: p. 377-89.
12. Fraser, D. R., Vitamin D. *Lancet*, 1995. 345(8942): p. 104-7
13. Holick MF, Siris ES., Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT., Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 6(90): p. 3215-24.
14. Jones G., Strugnell S.A. , and DeLuca H.F., Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*, 1998. 78(4): p. 1193-231.
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.

16. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005; 16:713–716.
17. Henry HL, Bouillon R, Norman AW et al. 14th vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 121: 4–6.
18. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 681–691.
19. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 18–28.
20. Vieth, R., Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*, 1999. 69(5): p. 842-56.
21. Leventis P and Patel S. in. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47: 1617–1621
22. . Cameron C, C.R., Sue C. 2008;99(2):1-9., Vitamin D deficiency in elderly childhood: prevalent in the sunny South Pacific. *Public Health Nutr*, 2008. 2(99): p. 1-9.
23. Friedman PA, Sabırlı S, Üresin AY. Kemik Oluşumu ve Mineral hemeostazına Etki eden ilaçlar, Brunton LL. Lazo JS. Parker KL. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli 2009;658-6:1647-1678
24. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
25. Cianferotti L, Marcocci C. Subclinical vitamin D deficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 (2012) 523–537
26. Janssen, H.C., M.M. Samson, and H.J. Verhaar, Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*, 2002. 75(4): p. 611-5.
27. Adams JS, Chen H., Chun R et al. , Substrate and enzyme trafficking as a means of regulating 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis and action: the human innate immune response. *J Bone Miner Res* 2007. 22: p. 20-24
28. Anderson, J. L., May, H. T., Horne, B. D., Bair, T. L., Hall, N. L., Carlquist, J. F., Lappe, D. L., Muhlestein, J. B., Intermountain Heart Collaborative Study, Group; Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease

- status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*, 2010. 106(7): p. 963-8.
29. Anderson, J. L., May, H. T., Horne, B. D., Bair, T. L., Hall, N. L., Carlquist, J. F., Lappe, D. L., Muhlestein, J. B., Intermountain Heart Collaborative Study, Group; Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident even events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*, 2010. 106(7): p. 963-8.
30. Karakoc D., Hamaloğlu E. Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları. Ed: Sayek İ. *Temel Cerrahi. 3. Baskı*, Guneş Kitabevi Ankara, 2004:82-83.
31. Costanzo M, Caruso LA, Veroux M, et al. The lobe of Zuckerkandl. An important sign of recurrent laryngeal nerve. *Ann Ital Chir* 2005;76 (4):33740
32. Usman A, Konan A, Sayek İ. Paratiroid hastalıkları. Sayek İ (editor). *Temel Cerrahi. 3. baskı*. İstanbul, Ankara: Guneş Kitapevi; 2004. 163136.
33. Morris HR, Panico M, Etienne T, Tippins J, Girgis SI, MacIntyre I. Isolation and characterization of human calcitonin gene-related peptide. *Nature*. 1984;308:746-748
34. Amara SG, Arriza JL, Leff SE, Swanson LW, Evans RM, Rosenfeld MG. Expression in brain of a messenger RNA encoding a novel neuropeptide homologous to calcitonin gene related peptide. *Sci* 1985;229:1094-7
35. Karakoç D., Hamaloğlu E. Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları Ed: Sayek İ. *Temel Cerrahi. 3. Baskı*, Güneş Kitabevi Ankara, 2004:8283.
36. Debbie LH, David MS. ADM reseptors: molecular identity and function. *Peptides* 2001;22:1753-63.
37. Meisner M. Procalcitonin: a new, innovative infection parameter; biochemical and clinical aspects; 23 tables. Georg Thieme Verlag; 2000.
38. Durham PL. CGRP-receptor antagonists-a fresh approach to migraine therapy? *N Engl J Ed* 2004;350:1073-5.
39. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth*. 1999;83(4):602-7.

40. Oczenski W, Fitzgerald R, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol.* 1998;15(2):202–9.
41. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet.* 1993;341(8844):515–8.
42. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605–8.
43. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):S212–6.
44. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(1):1–9.
45. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28(4):977–83.
46. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9(1):1.
47. Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology.* 2008;213(9):701–13.
48. Thomas M, Augustin HG. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis* 2009;12:125-37.
49. Shim WS, Ho IA, Wong PE. Angiopoietin: a TIE(d) balance in tumor angiogenesis. *Mol Cancer Res* 2007;5:655-65.
50. Tavakkoli. Kararlı Koroner Arter Hastalarında Plazma Angiopoietin-1,Angiopoietin-2 ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Düzeyleri. Ankara: Hacettepe Üniversitesi 2008:17pp.
51. Bach F, Uddin FJ, Burke D. Angiopoietins in malignancy. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:7-15.



52. Yuan HT, Khankin EV, Karumanchi SA, Parikh SM. Angiotensin 2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 signaling in the endothelium. *Mol Cell Biol* 2009;29:201122.
53. Harfouche R, Hussain SN. Signaling and regulation of endothelial cell survival by angiotensin-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1635-45
54. Hu B, Cheng SY. Angiotensin-2: development of inhibitors for cancer therapy. *Curr Oncol Rep* 2009;11:111-6.
55. Tanaka F, Ishikawa S, Yanagihara K, Miyahara R, et al. Expression of angiotensins and its clinical significance in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2002;62:7124-9.
56. Ramsauer M, D'Amore PA. Getting Tie(2) up in angiogenesis. *J Clin Invest* 2002;110:1615-7.
57. Saharinen P, Eklund L, Pulkki K, Bono P, et al. VEGF and angiotensin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends Mol Med* 2011;17:347-62.
58. Kim I, Moon SO, Park SK, et al. Angiotensin-1 reduces VEGF-stimulated leukocyte adhesion to endothelial cells by reducing ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin expression. *Circ Res*. 2001;89:477-479.
59. Roviezzo F, Tsigkos S, Kotanidou A, et al. Angiotensin-2 causes inflammation in vivo by promoting vascular leakage. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314:738-744
60. Lemieux C, Maliba R, Favier J, et al. Angiotensins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses. *Blood*. 2005;105:1523-1530.
61. Akman H, Reyhan E. Skorklama Sistemleri. CukurovaUniversitesi Tıp Fakultesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/reanimasyon/newpage24.htm>
62. Margeret SH. Pulmonary and Critical Care Medicine, University Health Network, Assistant Professor of Medicine; *Clinics in Chest Medicine* 2003;24: 751-62
63. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. *Crit Care Med*, 1982; 10(2): 86-95.
64. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık 1997; 703. 45

65. Pal J, Brown R, Fleizser D. The value of Glasgow Coma Scale and injury severity score. *J. Trauma* .29:746-748,1989
66. Margeret SH. Pulmonary and Critical Care Medicine, University Health Network, Assistant Professor of Medicine; *Clinics in Chest Medicine* 2003;24: 751-62
67. Karabıyık L. Yoğun bakımda skorlama sistemleri *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9;129-143
68. Strand K. Flaatten H. Severity scoring in ICU ; a review . *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;52;467-478.
69. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29
70. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients: the importance of coma. *Crit Care Med* 1982;10:86-95.
71. Vincent JL, Moreno R, Takala J. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
72. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. *Crit Care Med*, 1982; 10(2): 86–95.
73. Erbay H, Yalçın AN, Serin S, Turgut H, Cetin B, Tomatır E et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* 2003;29: 1482-1488.
74. Vincent JL. Nosocomial infection in adult intensive-care units. *Lancet* 2003;361: 2068-2077
75. Ustaçelebi Ş. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Editörler: Mutlu T, İmir T. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999; 734-735.
76. Erbay H, Yalçın AN, Serin S, Turgut H, Cetin B, Tomatır E et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* 2003;29: 1482-1488.
77. London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, Métivier F. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25- hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):613-20.

78. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28, <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-7-28>.
79. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension.* 1989; 13(6):954–9, <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.13.6.954>.
80. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: Implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology.* 2005;146(4):1956–64, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2004-1322>.
81. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, et al. (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311: 1770–1773.
82. Du'rr UH, Sudheendra U, Ramamoorthy A (2006) LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta* 1758: 1408–1425.
83. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C (2010) Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 10: 482–496.
84. Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C (2010) Vitamin D insufficiency: implications for the immune system. *Pediatr Nephrol* 25: 1597–1606.
85. Hewison M (2010) Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 39: 365–379.
86. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ (2001) Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 37: 689–698.
87. Ha'stbacka J, Pettila' V (2003) Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 1264–1269.
88. Hu J, Luo Z, Zhao X, Chen Q, Chen Z, et al. (2013) Changes in the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis and Prognosis for Critically Ill Patients:

- A Prospective Observational Study. PLoS ONE 8(9): e75441.  
doi:10.1371/journal.pone.0075441
89. Moraes RB, Friedman G, Wawrzoniak IC, Marques LS, Nagel FM, Lisboa TC, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics*. 2015;70(5):326-332
90. A. CECCHI, M. BONIZZOLI, S. DOUAR, M. MANGINI, S. PALADINI. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anestesiologica* 2011;77:1184-9
91. Vitamin D Status and the Risk for Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Adults: A Prospective Cohort Study PLOS ONE  
|DOI:10.1371/journal.pone.0122136 April 7, 2015
92. Circulating Angiotensin II Correlates With the Clinical Course of Multiple Organ Dysfunction Syndrome and Mortality in Patients With Severe Sepsis *Medicine* Volume 94, Number 20, May 2015
93. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000;407:242–248.
94. Jones N, Iljin K, Dumont DJ, et al. Tie receptors: new modulators of angiogenic and lymphangiogenic responses. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:257–267.
95. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. Angiotensin II, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*. 1997;277:55–60.
96. Fiedler U, Krissl T, Koidl S, et al. Angiotensin II and angiotensin II share the same binding domains in the Tie-2 receptor involving the first Ig-like loop and the epidermal growth factor-like repeats. *J Biol Chem*. 2003;278:1721–1727.
97. Asahara T, Chen D, Takahashi T, et al. Tie2 receptor ligands, angiotensin II and angiotensin II, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. *Circ Res*. 1998;83:233–240.
98. Kim I, Moon SO, Park SK, et al. Angiotensin II reduces VEGF-stimulated leukocyte adhesion to endothelial cells by reducing ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin expression. *Circ Res*. 2001;89:477–479.

99. Roviezzo F, Tsigkos S, Kotanidou A, et al. Angiopoietin-2 causes inflammation in vivo by promoting vascular leakage. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;314:738–744.
100. Lemieux C, Maliba R, Favier J, et al. Angiopoietins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses. *Blood.* 2005;105:1523–1530.
101. Van der Heijden M, Pickkers P, van Nieuw Amerongen GP, et al. Circulating angiopoietin-2 levels in the course of septic shock: relation with fluid balance, pulmonary dysfunction and mortality. *Intensive Care Med.* 2009;35:1567–1574.
102. Ricciuto DR, dos Santos CC, Hawkes M, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2011;39:702–710.
103. Mankhambo LA, Banda DL, Jeffers G, et al. The role of angiogenic factors in predicting clinical outcome in severe bacterial infection in Malawian children. *Crit Care.* 2010;14:R91.
104. Siner JM, Bhandari V, Engle KM, Elias JA, Siegel MD. Elevated serum angiopoietin 2 levels are associated with increased mortality in sepsis. *Shock* 2009;31(4):348–53.
105. Kumpers P, Lukasz A, David S, Horn R, Hafer C, Faulhaber-Walter R, et al. Excess circulating angiopoietin-2 is a strong predictor of mortality in critically ill medical patients. *Crit Care* 2008;12(6):R147.
106. Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, Yuan H-T, Christiani D, Karumanchi SA, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans. *PLoS Med* 2006;3(3):e46.
107. Ricciuto DR, dos Santos CC, Hawkes M, Toltl LJ, Conroy AL, Rajwans N, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med* 2011;39(4):702–10.
108. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, Thompson BT, Matthay MA. NHLBI ARDS network. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med* 2012;40(6):1731–7.
109. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM, et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon

- stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood* 2004;103(11):4150–6.
110. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, Thompson BT, Matthay MA. NHLBI ARDS network. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med* 2012;40(6):1731–7.
111. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, Stein J, Chu JC, Imp BM, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(7):736–42.
112. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996;271(34):20458–64.
113. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan orendothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cellmarker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765(1):25–37.
114. Bécharard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem* 2001;276(51):48341–9.
115. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, Stein J, Chu JC, Imp BM, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(7):736–42.
116. Scholz A, Plate KH, Reiss Y: Angiopoietin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1347:45–51
117. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, et al: Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:736–742
118. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, et al; NHLBI ARDS Network: Plasmaangiopoietin-2in clinicalacute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med* 2012;40:1731–1737

119. Jesmin S, Wada T, Gando S, et al: The dynamics of angiogenic factors and their soluble receptors in relation to organ dysfunction in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis. *Inflammation* 2013; 36:186–196
120. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, et al: Angiotensin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med* 2006; 12:235–239
121. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, et al: The Tie-2 ligand angiotensin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood* 2004; 103:4150–4156
122. Orfanos SE, Kotanidou A, Glynos C, et al: Angiotensin-2 is increased in severe sepsis: correlation with inflammatory mediators. *Crit Care Med* 2007; 35:199–206
123. Yan ZX, Jiang ZH, Liu NF: Angiotensin-2 promotes inflammatory lymphangiogenesis and its effect can be blocked by the specific inhibitor L1-10. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302:H215–H223
124. Shu-Min Lin, MD, Fu-Tsai Chung, MD, Chih-Hsi Kuo, Circulating Angiotensin-1 Correlates With the Clinical Course of Multiple Organ Dysfunction Syndrome and Mortality in Patients With Severe Sepsis, Volume 94, Number 20, May 2015 [www.md-journal.com](http://www.md-journal.com)
125. Aurore Palud a,b, Erika Parmentier-Decrucq a,b, Jean Pastre a. Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients. *Cytokine* 73 (2015) 213–218
126. Jane Fisher, MSc1; James J. Douglas, MD1; Adam Linder. Elevated Plasma Angiotensin-2 Levels Are Associated With Fluid Overload, Organ Dysfunction, and Mortality in Human Septic Shock. [www.ccmjournal.org](http://www.ccmjournal.org) November 2016 • Volume 44 • Number 11
127. Iraklis Tsangaris,1 Argirios Tsantes,2 Eleni Vrigkou,1 Petros Kopterides. Angiotensin-2 Levels as Predictors of Outcome in Mechanically Ventilated Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome *Hindawi Disease*

Markers Volume 2017, Article ID 6758721, 6 pages

<https://doi.org/10.1155/2017/6758721>

128. Vincent J-L, Moreno R. Scoring systems in the critically ill. *Critical Care*. [2] 2010;14(2):207.
129. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of [ disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
130. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al, The SOFA (Sepsis-related Organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
131. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al,. The use [12] of maximum SOFA scores to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working group on sepsis related problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. 1999;25:686-96.
132. Gutierrez G, Wulf ME: Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 1996, 22:6–16.
133. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL: Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991, 99:956–962.
134. Callaway DW, Shapiro NI, Donnino MW, Baker C, Rosen CL: Serum lactate and base deficit as predictors of mortality in normotensive elderly blunt trauma patients. *J Trauma* 2009, 66:1040–1044.
135. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC: Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:1637–1642.
136. Donnino MW, Miller J, Goyal N, Loomba M, Sankey SS, Dolcourt B, Sherwin R, Otero R, Wira C: Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2007, 75:229–234.
137. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet*. 1998;352:306-11. 8. Egi M, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med*. 2011;39:314-21. 9. Choi YC, Hwang SY. The value of initial ionized calcium as a predictor of mortality and triage



- tool in adult trauma patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2008;23:700-05.
138. Lind L, Carlstedt F, Rastad J, Stiernström H, Stridsberg M, Ljunggren O, et al. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2000;28:93–9. 10
139. Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis: Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med*. 1987;107:36-41.11
140. Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1992;20: 251-261.
141. Gardella TJ, Juppner H. Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 210–217
142. Borkowski BJ, Cheema Y, Shahbaz AU, et al. Cation dyshomeostasis and cardiomyocyte necrosis: the Fleckenstein hypothesis revisited. *Eur Heart J* 2011;32:1846–53.
143. Deo R, Katz R, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 2011;58:1021–1028.
- 144, Bandeira E, Neves AP, Costa C, et al. Association between vascular calcification and osteoporosis in men with type 2 diabetes. *J Clin Densitom* 2012;15:55–60
145. Jacob MP, Moura AM, Tixier JM et al (1987) Prevention by calcitonin of the pathological modifications of the rabbit arterial wall induced by immunization with elastin peptides: effect on vascular smooth muscle permeability to ions. *Exp Mol Pathol* 46(3):345–356
146. Niccoli P, Brunet P, Roubicek C et al (1995) Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 132(1):75–81
147. Martinez ME, Miguel JL, Gomez P et al (1983) Plasma calcitonin concentration in patients treated with chronic dialysis: differences between hemodialysis and CAPD. *Clin Nephrol* 19(5):250–253

148. Canavese C, Barolo S, Gurioli L et al (1998) Correlations between bone histopathology and serum biochemistry in uremic patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 21(8):443–450
149. Mehmet Kanbay • Myles Wolf • Yusuf Selcoki • Yalcin Solak. Association of serum calcitonin with coronary artery disease in individuals with and without chronic kidney disease *Int Urol Nephrol* (2012) 44:1169–1175
150. Marcus Broman, MD, PhD,\* Amanda M. J. Wilsson, MD. Analysis of Hypo- and Hyperphosphatemia in an Intensive Care Unit Cohort. June 2017 • Volume 124 • Number 6 [www.anesthesia-analgesia.org](http://www.anesthesia-analgesia.org)
151. HaiderDG,LindnerG,WolztM,Ahmad SS,SauterT,LeichtleAB,etal. (2015) HyperphosphatemiaIsanIndependentRiskFactor For Mortalityin Critically Ill Patients: Resultsfroma Cross SectionalStudy. *PLoS ONE*10(8):e0133426. doi:10.1371/journal.pone.0133426
152. Shardlow A, McIntyre NJ, Fluck RJ, et al. Associations of fibroblast growth factor 23, vitamin D and parathyroid hormone with 5-year outcomes in a prospective primary care cohort of people with chronic kidney disease stage 3. *BMJ Open* 2017;7:e016528. doi:10.1136/bmjopen-2017-016528
153. Marcus Broman, MD, PhD,\* Amanda M. J. Wilsson, MD. Analysis of Hypo- and Hyperphosphatemia in an Intensive Care Unit Cohort. June 2017 • Volume 124 • Number 6 [www.anesthesia-analgesia.org](http://www.anesthesia-analgesia.org)
154. HaiderDG,LindnerG,WolztM,Ahmad SS,SauterT,LeichtleAB,etal.(2015) HyperphosphatemiaIsanIndependentRiskFactor for MortalityinCriticallyIllPatients: Resultsfroma Cross SectionalStudy.*PLoS ONE*10(8):e0133426. doi:10.1371/journal.pone.0133426
155. Bandeira E, Neves AP, Costa C, et al. Association between vascular calcification and osteoporosis in men with type 2 diabetes. *J Clin Densitom* 2012;15:55–60.
156. Jacob MP, Moura AM, Tixier JM et al (1987) Prevention by calcitonin of the pathological modifications of the rabbit arterial wall induced by immunization with elastin peptides: effect on vascular smooth muscle permeability to ions. *Exp Mol Pathol* 46(3):345–356

157. Niccoli P, Brunet P, Roubicek C et al (1995) Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 132(1):75–81
158. Martinez ME, Miguel JL, Gomez P et al (1983) Plasma calcitonin concentration in patients treated with chronic dialysis: differences between hemodialysis and CAPD. *Clin Nephrol* 19(5):250–253
159. Canavese C, Barolo S, Gurioli L et al (1998) Correlations between bone histopathology and serum biochemistry in uremic patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 21(8):443–450
160. Sayek İ. *Temel Cerrahi*. İstanbul, Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 82-3.



