

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DAHİLİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE KABUL EDİLEN KRİTİK
HASTALARDA
ERKEN DÖNEMDE VİTAMİN D DÜZEYİ DEĞİŞİMİ
VE BUNA ETKİ EDEBİLECEK FAKTÖRLER

Dr. Gülden PAÇACI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. N. Defne ALTINTAŞ

ANKARA

ŞUBAT 2015

KABUL ve ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr.Güliden Paçacı
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.N.Defne Altıntaş
Sınav tarihi: 26 /02 / 2015	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Dahili Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Edilen Kritik Hastalarda Erken Dönemde Vitamin D Düzeyi Değişimi ve Buna Etki Edebilecek Faktörler	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr.Rıfat EMRAL

Jüri Başkanı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç.Dr.N.Defne ALTINTAŞ

Jüri Üyesi

Tez Danışmanı

Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç.Dr.Melda TÜRKÖĞLU

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yoğun Bakım Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım süresince bana her konuda yardımcı olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. N. Defne ALTINTAŞ'a, Endokrinoloji Laboratuvarında çalışan ve yardımlarını esirgemeyen Sn Aycan ALIŞAN'a, hasta verilerini toplamamda yardımcı olan yoğun bakım rotasyoneri tüm meslektaşlarıma, bu süreçte her türlü manevi yardımı sağlayan değerli arkadaşlarım Dr. Aydan KÖKEN, Dr. Pınar KUBİLAY, Dr. Güner KILIÇ, Dr. Süleyman Emre KOÇYİĞİT'e ve hayat arkadaşım Dr. Adil ÇETİN'e, tüm hayatım boyunca sevgisi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her an yanımda olan babam, annem ve ablama yürekten sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Gülden PAÇACI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D VİTAMİNİ	3
2.1.1. D Vitamini.....	3
2.1.2. D Vitamini Sentezi	3
2.1.3. D Vitamininin Etki Mekanizması	7
2.1.3.1. Genomik Etkiler.....	7
2.1.3.2. Genomik Olmayan Etkiler	8
2.1.4. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması Üzerine Etkileri.....	8
2.1.5. Diğer Hedef Dokulardaki Etkiler	9
2.1.5.1. Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi.....	9
2.1.5.1.1. Parathormon.....	10
2.1.5.1.2. İnsülin	10
2.1.5.1.3. FGF23	10
2.1.5.2. İmmün Fonksiyonların Düzenlenmesi.....	11
2.1.5.2.1. Doğal İmmünite	12
2.1.5.2.1.1. Kazanılmış İmmünite.....	13
2.1.5.3. Hücrel Proliferasyon ve Diferansiasyonun Düzenlenmesi...	15
2.1.5.3.1. Epidermis ve Kıl Folikülleri	15
2.1.5.3.2. Kanser	16
2.1.6. D Vitamini ve Kas-İskelet Sistemi.....	18
2.1.7. D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar	19
2.1.8. D Vitamini ve Kronik Akciğer Hastalıkları	20
2.2. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ.....	20
2.3. D VİTAMİNİ ve KRİTİK HASTA.....	22
2.3.1. Kritik Hastalarda D Vitamini Eksikliği Sebepleri	24
2.3.1.1. Azalmış Sentez ve Alım	24

2.3.1.2. D Vitamini Kaybı.....	25
2.3.2. Kritik Hastalarda D Vitamini Eksikliğine Bağlı Gelişen Klinik Durumlar	25
2.3.2.1. Hipokalsemi ve Artmış Kemik Rezorbsiyonu	25
2.3.2.2. İmmün Disfonksiyon	26
2.3.2.3. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu	27
2.3.2.4. Kritik Hastalık Miyopatisi ve Nöropatisi.....	28
2.3.2.5. Mortalite.....	28
2.3.3. Yoğun Bakım Hastalarında D vitamini Desteği	29
2.3.4. D Vitamini Desteğinin Riskleri	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. ÇALIŞMA MEKANI.....	31
3.2. HASTALAR.....	31
3.2.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	31
3.3. Verilerin Toplanması.....	31
3.3.1. D Vitamini Düzeylerinin Takibi	31
3.3.2. Verilerin Kaydı.....	32
3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM	32
4. BULGULAR	33
4.1. D VİTAMİNİ DEĞİŞİMİ	34
4.2. D VİTAMİNİ DEĞİŞİMİNE ETKİ EDEBİLECEK FAKTÖRLER.....	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
6. ÖZET.....	43
7. SUMMARY	44
8. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
c-AMP	: Cyclic adenosine monophosphate, Siklik Adenozin Mono-fosfat
CRP	: C- reaktif protein
CYP27B1	: Cytochrome P450, Family 27, Subfamily B, Polypeptide 1
DM	: Diabetes Mellitus
EGF	: Endotelyal Growth Faktör
FEV1	: Forced Expiratory Volume, Zorlu Ekspiratuar Hacim
FGF 23	: Fibroblast Growth Factor, Fibroblast Büyüme Faktörü
FVC	: Forced Vital Capacity, Zorlu Vital Kapasite
IGF	: Insulin Like Growth Factor, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IU	: Internasyonal Unit, İnternasyonel Ünite
IFN	: İnterferon
IL	: Interleukin, İnterlökin
MAP	: Membrane Activating Protein, Membran Aktive Edici Protein
MARRS	: 1 α -25 hidroksi-membrane associated rapid response binding protein
MS	: Multipl Skleroz
PG	: Prostoglandin
PTH	: Parathormon
TLR	: Toll Like Reseptor
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RXR	: Retinoik Asit X Reseptörü
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör

TPN : Total Parenteral Nutrisyon
VDR : Vitamin D Reseptörü
VDBP : Vitamin D Binding Protein, D vitamini Bağlayıcı Protein
VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör
1,25(OH)₂ D : 1,25 dihidroksivitamin D
25(OH) D : 25 hidroksivitamin D

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1: D vitamini sentezi.....	4
Şekil 2: Böbrekte 1,25 dihidroksivitamin D üretiminin kontrolü.....	5
Şekil 3: FGF 23 ve D vitamini sentezi.....	7
Şekil 4: D Vitamini reseptörleri ve transkripsiyona etkisi.....	8
Şekil 5: D vitamini ve immün sistem	12
Şekil 6: Aktif D vitamininin doğal immünite üzerine etkisi.....	13
Şekil 7: Aktif D vitamininin kazanılmış immünite üzerine etkisi	15

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: D vitamini eksikliği ve kritik hastalarda riski artırdığı durumlar	24
Tablo 2: Hasta özellikleri	33
Tablo 3: D vitamini günlük değişimleri	35
Tablo 4: CRP, prokalsitonin ve albümin değişimleri	36
Tablo 5: D vitamini ile albümin, CRP ve prokalsitonin değişimleri	36
Tablo 6: Sıvı dengesi ve D vitamini	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini son on yılda, kas-iskelet sistemi dışında gösterilmiş pleotropik, antimikrobial, kardiyoprotektif, immünmodülatör etkileri sebebi ile giderek artan bir öneme sahiptir (1). Kalsiyum metabolizmasını kontrol etmesinin yanı sıra hücre büyümesinde, proliferasyonunda, apoptozda ve immün sistem regülasyonunda görev almaktadır. Son yıllarda retrospektif bilgiler doğrultusunda düşük D vitamini düzeyleri ile bazı kanser tipleri, immün bozukluklar, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve metabolik sendrom arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (2-5).

D vitamininin kritik hastalar üzerindeki rolü de henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Epidemiyolojik çalışmalar D vitamininin septik hastalar için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Yakın zamanda yapılmış bir gözlemsel çalışmada yoğun bakım hastalarında D vitamini eksikliğinin %50'ye varan oranlarda olduğu gösterilmiştir (6). Ancak yapılmış kısıtlı sayıda çalışmada kritik hastalarda D vitamini eksikliğinin mortalite üzerine olumsuz etkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Çoğu kılavuz vitamin D eksikliği ile ilgili sınır olarak 20 ng/mL altını işaret etse de yoğun bakım hastaları için belirlenmiş bir sınır değer yoktur (7, 8). Kritik hastalarda mevcut olan organ yetmezlikleri, sepsis, sıvı açığı ve buna yönelik tedavilerin D vitamini düzeyinde değişiklik yaratabileceği düşünülmektedir (9). Bu sebeple kritik hastalarda D vitamini eksikliğini tanımlayacak net bir sınır değer belirlenememiştir ve replasman gerektiren sınır değer, replasman yapılacak ise replasman dozu ve replasman yolu ile ilgili de kesin bir görüş yoktur.

Çalışmanın amacı; üniversitemiz iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda, yoğun bakıma başvuru esnasında ve takip eden birinci, ikinci ve üçüncü günlerde D vitamini düzeylerinin ölçülerek değişim olup olmadığının belirlenmesi ve değişim üzerine etkisi olabilecek faktörlerin değerlendirilmesidir.

Yoğun bakımda yatan kritik hastalar için D vitamini replasmanı ile ilgili herhangi bir öneri mevcut değildir (10). D vitamininin düşük değerlerinin kritik hastalığın süreci ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir. Bu sebeple akut dönemde

hastalara tedavi verilmemiş, hastaların stabilizasyonu sağlandıktan sonra enteral ürünler ile günlük ihtiyaç karşılanmıştır. Çalışmamızda D vitamin düzeyi kabul edilebilir ölçülerin altında olan hastalar için yoğun bakımdan çıktıktan sonra da D vitamininin düşük saptanması halinde replasman tedavisi verilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D VİTAMİNİ

2.1.1. D Vitamini

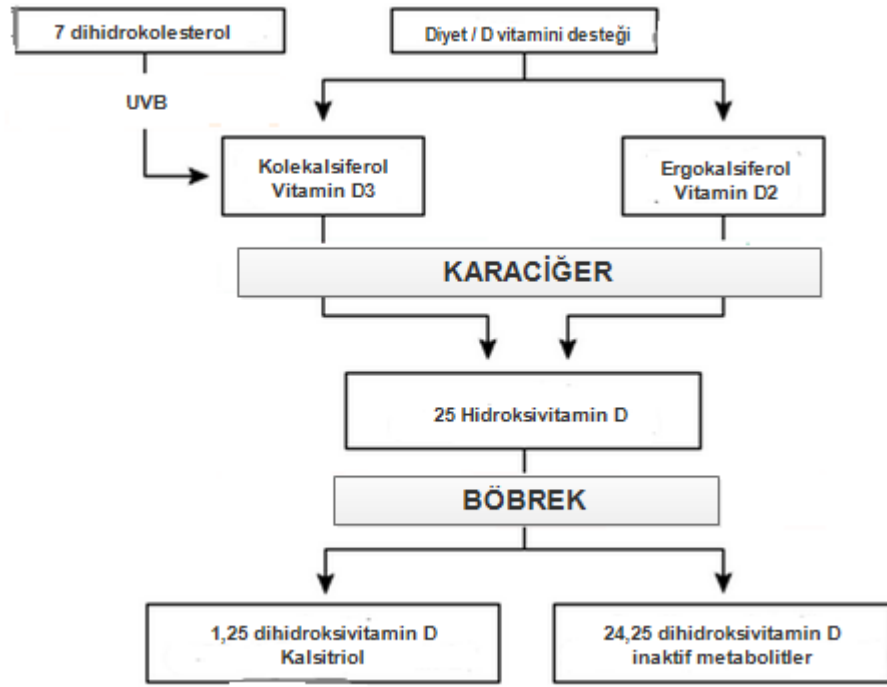
D vitamini, A, E, ve K vitaminleri ile birlikte yağda eriyen vitaminler grubuna girmektedir. Aynı zamanda bir dokuda sentezlenip, hedef dokuya etki etmesi için dolaşım sistemine salındığı ve düzeyi feedback mekanizmaları ile düzenlendiği için vitamin özelliğinin yanı sıra hormon olarak da görev yapan bir metabolittir. Kalsiyum-fosfor dengesi ve kemik metabolizmasının kontrolü dışında, D vitamininin çeşitli doku ve hücrelerde anti-proliferatif, antibakteriyel, immünmodülatör ve anti inflamatuvar özellikleri de vardır (11, 12).

2.1.2. D Vitamini Sentezi

Beslenme yolu ile alınan ya da deriden sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktif olup, enzimatik yollar ile aktif metabolitlerine dönüştürülür (Şekil1). Kolekalsiferol (D3) olarak bilinen prehormonal form vücutta sentezlenir ve kısmen hayvansal gıdalar içeren diyetle alınır. Bir ön vitamin olan ergosterol ise bitkisel kaynaklı besinler ile alınıp ciltte toplanarak, cildin ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu kalsiferole (ergokalsiferol; D2) dönüştürülür. Diyetle alınan D vitamini D vitamini bağlayıcı proteinler (VDBP), lipoproteinler ve şilomikronlar yolu ile lenfatik sistem aracılığı ile venöz dolaşıma katılır. Karaciğere taşınan vitamin D2 ve D3 hidroksillenerek 25 hidroksivitamin D'ye (kalsidiol ya da kalsifediol) dönüştürülür. Karaciğerde üretilen vitamin D3 ve vitamin D2 yine vitamin D bağlayıcı proteinler ile böbreğe taşınır. Renal proksimal tübül epitelde VDBP kompleksi reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınır (13). D vitamini, bağlayıcı proteinden ayrılır. Renal tübül hücrelerde, mitokondri yerleşimli 1-alfa-hidroksilaz ve 24-alfa-hidroksilaz olmak üzere 2 enzim bulunur. Her iki enzim de sitokrom P-450 sisteminin birer üyesidir. Bu enzimler sayesinde en aktif form olan 1,25- dihidroksivitamin D ve inaktif bir metabolit olan 24,25-dihidroksivitamin D

sentezlenir (14). D vitamini oluşumu sırasındaki hız kısıtlayıcı basamak, böbreklerde 1-alfa-hidroksilaz enziminin hidroksilasyon reaksiyonudur.

25 hidroksivitamin D'nin yarı ömrü iki üç hafta olup, vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Daha aktif form olan 1,25 dihidroksivitamin D'nin ise yarı ömrü dört altı saattir. 1,25 dihidroksivitamin D hedef dokularda intrasellüler reseptörlere bağlanarak gen transkripsiyonunu kontrol eder (15).



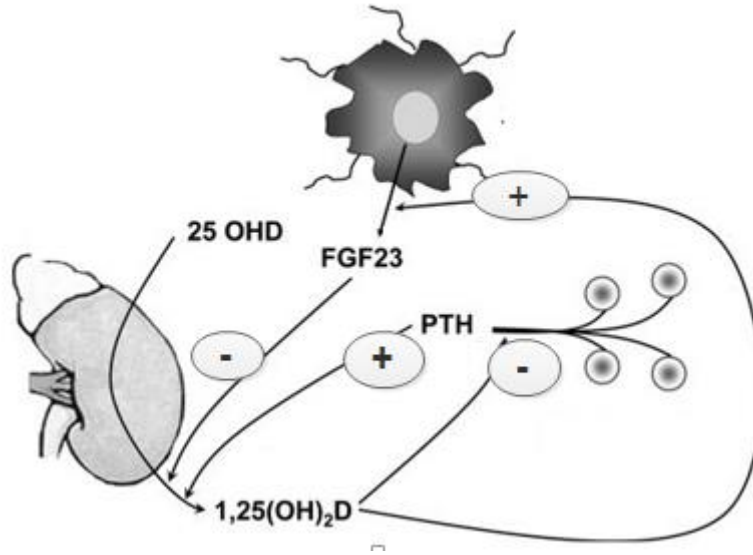
Şekil 1: D vitamini sentezi

Böbrekte sentezlenen 1-alfa-hidroksilaz enzimi başlıca 3 faktörün kontrolü altındadır (16);

1. Parathormon (PTH)
2. Serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonu
3. Fibroblast growth faktör (FGF23)

Artmış parathormon, hipokalsemi ve hipofosfatemide *Cytochrome P450, Family 27, Subfamily B, Polypeptide1* (CYP27B1; 1-alfa-hidroksilaz) enzimini

uyararak 1,25 dihidroksivitamin D sentezini artırır. Artmış 1,25 dihidroksivitamin D düzeyleri de negatif feedback mekanizması ile PTH sentez ve sekresyonunu azaltır. 1,25 dihidroksivitamin D sentezi hücre yüzeyinde yer alan vitamin D reseptörleri (VDR) tarafından da kontrol edilmekte olup, bu reseptörlerin down regülasyonu D vitamini aktivasyonunun regülasyonunda önemli rol oynar (17).



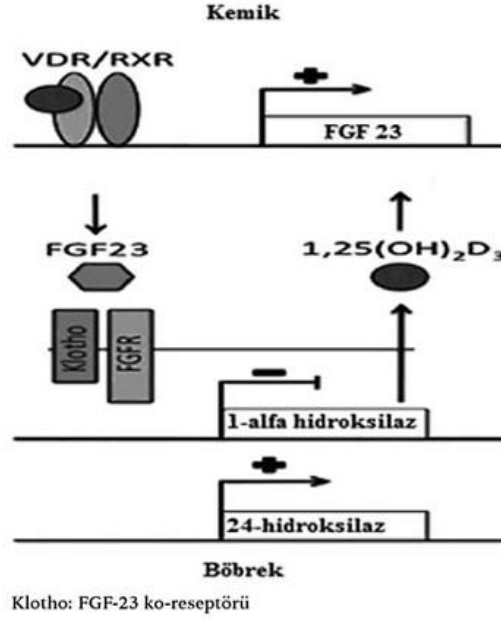
Şekil 2: Böbrekte 1,25 dihidroksivitamin D üretiminin kontrolü.

1,25 dihidroksivitamin D üretimini böbreklerde PTH uyarır ve FGF23 inhibe eder. 1,25 dihidroksivitamin D de paratiroid hücrelerinden PTH üretimi ve sekresyonunu inhibe eder ve kemiklerden FGF23 üretimini uyarır.

FGF23 osteoblastlardan salgılanarak, renal proksimal tübüler hücrelerde 1-alfa-hidroksilaz enzim aktivitesini sınırlar ve 1,25 dihidroksivitamin D sentezini inhibe eder (18). 1,25 dihidroksivitamin D fosfatürik bir hormon olan FGF23'ü uyararak feedback mekanizmasının devreye girmesini sağlar. Deneysel çalışmalar 1,25 dihidroksivitamin D etkisi ile gastrointestinal sistemden artmış fosfor emiliminin, FGF23'ün renal fosfor geri emilimini azaltıcı etkisi sayesinde dengede tutulduğunu göstermiştir (19) (Şekil 2,3). 1-25 dihidroksivitamin D sentezi azaldığında 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Yine, FGF23'ün, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (1).

1-alfa- hidroksilaz enzimi gastrointestinal sistem, deri, meme, osteoblast ve osteoklast gibi ekstrarenal dokulardan da sentezlenir (20). 1-alfa-hidroksilaz enzimine ait gen ve vitamin D reseptörü (VDR) geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre ya da dokuda eksprese olabilmektedir. Belirtilen dokularda sentez edilen aktif D vitamininin, bulunduğu dokularda daha çok intrakrin veya parakrin olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir. Böbrek dışı dokularda 1,25 dihidroksivitamin D üretimi ve düzeyi farklılık gösterir. Makrofajlar toll-like reseptörler (TLR) tarafından aktive edildiğinde CYP27B1 indüklenir. Bu hücrelerde üretimi esas olarak kontrol eden substrat miktarıdır. PTH ve FGF23'e ait reseptörler bu dokularda bulunmadığından, PTH ve FGF23 makrofajlarda aktif D vitamini yapımı ve denetiminde görev almazlar (21). Aktive makrofajlarda aktif D vitamininin 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden negatif feed back etkisi de yoktur. Makrofajlarda stoplazma yerleşimli fonksiyone olmayan alternatif bir CYP24 (24-hidroksilaz) mevcuttur. Stoplazma yerleşimli bu CYP24, substratın mitokondri yerleşimli CYP24'e ulaşımını engeller. Bu sayede 25 hidroksivitamin D ve 1,25 dihidroksivitamin D nin katabolizması azalır (22).

Keratinositlerde de CYP27B1 enzimi vardır. Keratinositler ilgili reseptörler vasıtası ile uyarılır ve TNF-alfa ve interferon-gamma keratinositlerde aktif D vitamini üretimini arttırır. Makrofajların aksine keratinositlerde tam fonksiyon gören 24-hidroksilaz enzim aktivitesi vardır ve aktif vitamin D tarafından indüklenir, böylece aktif D vitamini epidermiste kendi sentezini alternatif katabolizma yoluyla sınırlamış olur (23).



Şekil 3: FGF 23 ve D vitamini sentezi

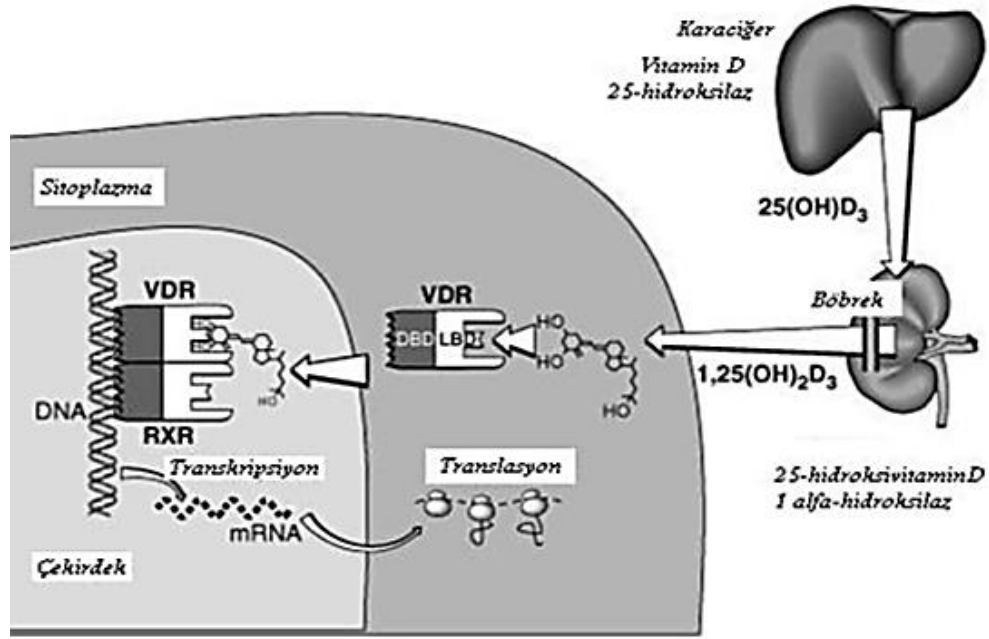
Aktif D vitamini osteoblastlardan FGF 23 sentezini artırır, böbrekten 1-alfa hidroksilaz enzimini inhibe ederken 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırır.

2.1.3. D Vitamininin Etki Mekanizması

D vitamininin etki mekanizması diğer steroid hormonlar gibi olup VDR'ye bağlanması ile başlar. VDR nükleer hormon reseptörleri süper ailesinin bir üyesi olup retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakın benzerlik gösterir (24).

2.1.3.1. Genomik Etkiler

VDR'nin hedef hücrede eksprese olabilmesi için retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturması gerekir. Bu heterodimerik kompleks spesifik DNA bölgelerine bağlanarak ilgili genlerin transkripsiyonunun aktivasyonuna ya da inhibisyonuna yol açar (25) (Şekil 4). VDR geni 12. kromozom üzerinde yer alır. D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun %0.8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, hücresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (26).



Şekil 4: D Vitamini reseptörleri ve transkripsiyona etkisi.

VDR retinoid X reseptörleri ile birlikte bir heterodimer gibi fonksiyon gösterir. Bu heterodimerik kompleks spesifik DNA bölgelerine bağlanarak transkripsiyonu düzenler.

2.1.3.2. Genomik Olmayan Etkiler

Aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanmak sureti ile membran aktive edici protein (MAP) veya siklik adenin mono-fosfat (cAMP) gibi ikinci habercileri aktive ederek kalsiyum kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, bağırsaklar üzerinde de etkili olabilmektedir. Aslında D vitamini nükleer reseptörü ligandına ait genomik ve non-genomik aktivitelerin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu bildirilmiştir (27). Son dönemde 1α -25 hidroksi-membrane associated rapid response binding (MARRS) adı verilen bir proteinin de bu etkilerden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (28).

2.1.4. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması Üzerine Etkileri

D vitamini; barsaklardan kalsiyum ve fosfor Emilimini sağlayarak, PTH ile birlikte kalsiyum, fosfor düzeylerini normal fizyolojik aralıkta tutar ve en uygun kemik mineralizasyonunu sağlar. 1,25 dihidroksivitamin D'nin reseptörleri ile etkileşimi sonrası intestinal kalsiyum Emilimi %30-40 ve intestinal fosfor Emilimi

%80 varan düzeylerde artar (29). Beslenme ile yetersiz kalsiyum alındığında, D vitamini osteoblast hücrelerinde bulunan VDR'ye bağlanır ve plazma membran protein reseptör aktivatörü NF-B ligandı (RANKL) yapımını artırır. RANKL, kortikal ve trabeküler kemikte öncül osteoklastların olgun ve aktif osteoklast haline gelmesi için gerekli sitokin olup esas kaynağı osteoblastlardır. Preosteoklastlar üzerinde bulunan RANK proteini, TNF reseptör süper ailesinin homotrimerik, transmembran bir üyesidir. Preosteoklastlara RANKL'ın bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. RANK, RANKL ile birleşir ve bu da preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Matür osteoklastlar, hidroklorik asit ve kollejenaz salgılayarak kemikte depolanan kalsiyum ve fosforun dolaşıma salınmasına neden olur (30). Barsaklardan kalsiyum emiliminin yeterli olduğu durumlarda, 1,25 dihidroksivitamin D düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisi ile bir taraftan barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi sağlanırken, öte yandan kemik mineralizasyonu devam etmektedir.

2.1.5. Diğer Hedef Dokulardaki Etkiler

D vitamininin kemik doku üzerindeki etkisi dışında çekirdekli hücrelerden eksprese edilen D vitamini reseptörleri (VDR) ile diğer dokularda da farklı aktiviteleri olduğu görülmüştür.

Bu etkiler 3 sınıfa ayrılabilir:

1. Hormon sekresyonunun düzenlenmesi,
2. İmmün fonksiyonların düzenlenmesi,
3. Hücrel proliferasyon ve diferansiasyonun düzenlenmesi.

2.1.5.1. Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi

Kemik mineral metabolizması üzerinde rol oynayan hormonlar üzerinde 1,25 dihidroksivitamin D'nin önemli bir yeri vardır. Ayrıca insülin sekresyonu üzerinde de düzenleyici bir etkisi olduğu bilinmektedir.

2.1.5.1.1. Parathormon

1,25 dihidroksivitamin D, PTH sentezi ve sekresyonunu inhibe eder ve paratiroid hücrelerinin proliferasyonunu önler. Aynı zamanda kalsiyum-duyarlaştırıcı reseptörleri de up-regüle eder (31). PTH böbreklerde 1,25 dihidroksivitamin D üretimini uyarır ve buna karşılık 1,25 dihidroksivitamin D, PTH üretimi ve sekresyonunun inhibisyonunda önemli bir feedback mekanizması oluşturur. Bu etkileri 1,25 dihidroksivitamin D ve analoglarının kronik böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidili hastalarda kullanımını sağlamıştır.

2.1.5.1.2. İnsülin

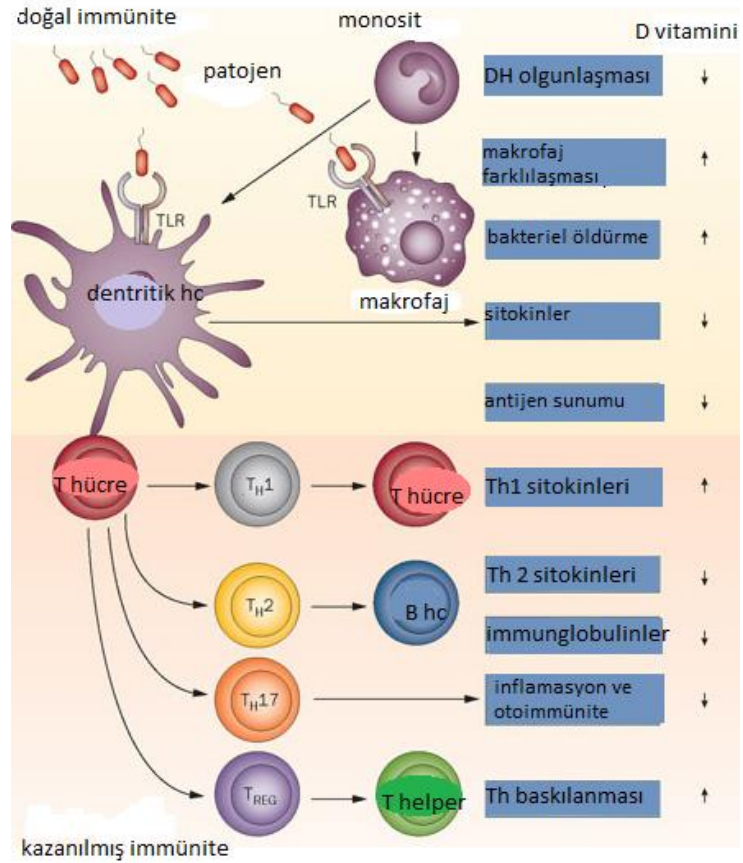
D vitamini her ne kadar mekanizma net olarak aydınlatılamamış olsa da insülin sekresyonunu uyarır (32, 33). Pankreatik beta hücrelerinde VDR ve vitamin D bağımlı bir kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin-D28 bulunmaktadır. Kalbindin-D28 ile yapılan çalışmalar kalbindin- D28' in intrasellüler kalsiyum regülasyonunu sağlayarak, depolarizasyon ilişkili insülin salınımını düzenlediğini desteklemiştir (34). Kalbindin-D28 ayrıca kalsiyumu tamponlayarak, beta hücrelerini sitokin ilişkili yıkımdan da koruyabilmektedir (35). Birkaç gözlemsel ve vaka kontrollü çalışma D vitamini eksikliğinin artmış Tip II diyabet riski ile ilişkili olabileceğini destekleyen sonuçlara varmıştır (5).

2.1.5.1.3. FGF23

FGF23 esas olarak osteosit ve osteoblastlardan, yani kemikten üretilmektedir. 1,25 dihidroksivitamin D bu üretimi uyarır ancak mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır. FGF23 böbrekten 1,25 dihidroksivitamin D üretimini inhibe eder. X kromozomu üzerinde yer alan fosfor-regüle edici gen mutasyonlarında, FGF23'ün kendisine ait mutasyonlarda, McCune-Albright hastalığında ve de bazı tümör ilişkili osteomalazilerde (tümör tarafından tutulan dokularda artmış FGF23 ekspresyonu sebebiyle) hipofosfatemiye ve düşük 1,25 dihidroksivitamin D düzeylerine eğilim vardır (36).

2.1.5.2. İmmün Fonksiyonların Düzenlenmesi

Vitamin D nin immün fonksiyonlar üzerindeki etkisi yaklaşık 25 yıl önce şu üç önemli keşif ile ortaya çıkmaya başlamıştır: 1) VDR'nin aktive insan inflamatuvar hücrelerinde saptanması (37), 2) 1,25 dihidroksivitamin D'nin T hücre proliferasyonunu inhibe etmesi (38), 3) aktive makrofajların CYP27B1 eksprese etmesi (39). Vitamin D ve CYP27B1'nin kazanılmış ve doğal immünite üzerinde önemli etkileri vardır (Şekil 5). Vitamin D'nin makrofaj maturasyonu, makrofaj spesifik yüzey antijenlerinin üretimi, asit fosfataz ve hidrojen peroksit gibi lizozomal enzimlerin sentezinde rol oynadığı bilinmektedir. D vitamini eksikliğinin tüberküloz gibi çeşitli enfeksiyonlara eşlik ettiği bilinmektedir. 1,25 dihidroksivitamin D monositler tarafından mikobakterilerin öldürülmesini potansiyalize eder. İn vitro ortamda, *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte makrofajlara 1,25 dihidroksivitamin D verilmesi katelisidin üretiminde artış ile sonuçlanmıştır (21). Katelisidin endojen antimikrobial bir peptid olup aktif bölümü LL-37 içeren C-terminal zincirleridir. Fagositik lökositler, mukozal epitel, keratinositler tarafından üretilir ve mukozal sekresyonlar ile plazmada mevcuttur. Katelisidinlerin immün fonksiyonları arasında *Pseudomonas aeruginosa* biofilminin zarara uğratılması, fagositozun ve reaktif oksijen radikallerinin teşviki, diğer immün hücrelerin enfeksiyon alanına kemotaksisi yer almaktadır. Güneş ışığına daha az maruz kalan yüksek yerlerde yaşayan ya da vitamin D eksikliği olanlarda tip I DM, Crohn hastalığı ve Multipl Skleroz gibi otoimmün hastalıkların daha yüksek oranlarda olduğu gözlemlenmiştir (40). Bir çalışmada, yaşamlarının ilk yılında günde 2000 IU D vitamini ile koruma yapılan infantlarda Tip I DM insidansı %80 oranında azalmıştır (41). Birçok inflamatuvar hastalıkta yüksek D vitamini seviyelerinin ve D vitamini replasmanı almanın daha düşük CRP, sedimantasyon ve inflamatuvar sitokin seviyesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (42).



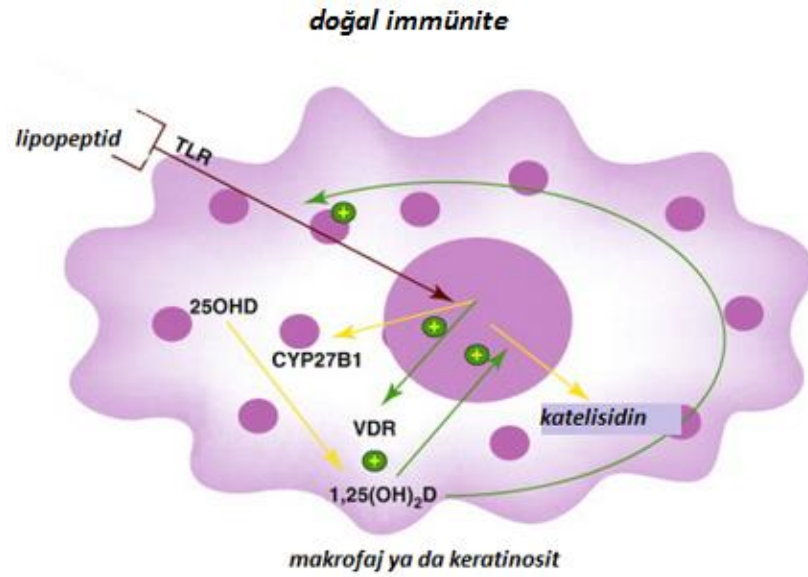
Şekil 5: D vitamini ve immün sistem

DH: Dentritik hücre

2.1.5.2.1. Doğal İmmünte

Doğal immünte ilk kez karşılaşılan invazif patojenlere karşılık verilen ilk immün yanıttır. Doğal immün yanıt epidermis, gingiva, barsak, vajina, mesane ve akciğer gibi birçok epitelyal hücre, monositler, polimorfonükleer hücreler ve makrofajlarda TLR'in aktivasyonu sonrası ortaya çıkar. TLR transmembran yerleşimli, antijenler ve spesifik membran yapılarının birleşmesi sonucu patojenleri algılayan bir reseptördür. TLR'in aktivasyonu mikroorganizmanın ölümü ile sonuçlanacak antimikrobial peptitlerin ve reaktif oksijen radikallerinin indüksiyonuna sebep olur (43). Antimikrobial peptidlerden bir kısmı katelisidinlerdir. Bu antimikrobial peptidin ekspresyonu myeloid ve epitelyal hücrelerde 1,25 dihidroksivitamin D tarafından indüklenir. Daha önce de bahsedildiği gibi makrofajlar ve epitelyal hücrelerin 1,25 dihidroksivitamin D

üretimi ve D vitaminine yanıt verici özellikleri mevcuttur. Makrofajlarda TLR2 nin bir antimikrobial peptid ile uyarılması artmış CYP27B1 üretimi ile sonuçlanır. 25 hidroksivitamin D varlığında 1,25 dihidroksivitamin D sentezlenir; bu da katelisidin ekspresyonuna katkıda bulunur (44) (Şekil 6). 1,25 dihidroksivitamin D monositlerin makrofajlara diferansiasyonunu indükler ve bu hücrelerden inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını azaltır. Görüldüğü üzere doğal immünite yalnızca lenfopoetik sistem hücrelerinde değil, dokularda koruyucu bir bariyer olarak görev yapmakta olan epitelyal hücrelerce de düzenlenmektedir.



Şekil 6: Aktif D vitamininin doğal immünite üzerine etkisi

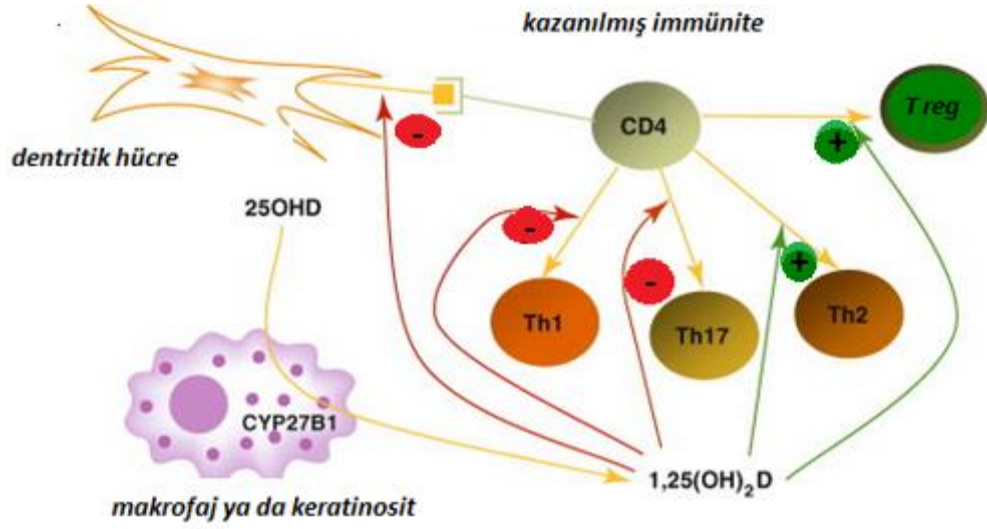
2.1.5.2.1.1. Kazanılmış İmmünite

Kazanılmış immün yanıt sitokin üreten T lenfositler ve immünglobulin üreten B lenfositleri içermektedir. D vitamini kazanılmış immünite üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. 1,25 dihidroksivitamin D, proliferasyonu ve immünglobulin üretimini baskılar ve B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine dönüşümünü yavaşlatır (45). Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrışır. Bunlar Th1 (inflamatuvar T hücreler) ve Th2 (anti-inflamatuvar T hücreler)'dir. Th 1 hücreleri; proinflamatuvar sitokinler, IFN-gamma, IL-2 ve TNF alfa üretirler ve bu sayede kuvvetli hücresel immün cevaptan sorumludurlar (otoimmünite). Th-2

hücreleri ise anti-inflamatuar sitokinler, IL-4 ve IL-5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludurlar.

D vitamini T hücre proliferasyonunu, Th-1'lerin IFN-gama ve IL-2 üretme ile makrofajları aktive edici etkisini inhibe eder. Sonuç olarak T lenfositlere antijen sunumu ve T lenfositlerin uyarılması engellenmiş olur. IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini artırarak dengenin Th2 yönüne kaymasına sebep olabilir (46) (Şekil 7). İn vitro ortamda 1,25 dihidroksivitamin D, IL-12 sekresyonunu ve monositlerin dentritik hücrelere diferansiasyonunu inhibe eder ve dentritik hücrelerin antijen sunum kapasitesi de azalır (47). Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak CD4 T hücreleri, regülatuar (Treg) ve süpresör Thücrelerine dönüşebilir. Treg hücreleri self toleransın idamesini sağlar. Bu hücrelerin anahtar görevi periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu önlemektir. Aktif D vitamini, artmış IL-10 üretimi ve FoxP3 ekspresyonu sonucunda CD4⁺ /CD25⁺ Treg pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayı ve aktivitesi bozulur; Th-1 üzerine blok etkisi kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır. Vitamin D otoimmün yanıtta temel olduğu düşünülen Th-17'nin de kontrolünde görev alır. Th-17 birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda görev almaktadır. Aktif D vitamininin Th17 üzerine inhibitor etki yaparak otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde son zamanlarda yayınlar bulunmaktadır. Bir non-hiperkalsemik vitamin D reseptör agonisti olan elokalsitolün Th-1 ve Th-17 den salınan sitokinleri azalttığı ve Th-2 den salınan sitokin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (48). D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuar sitokinler aslında tip 1 DM, MS, RA ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etyopatogenezinde de görev almaktadırlar. 1,25 dihidroksivitamin D nin kazanılmış immün yanıt üzerindeki baskılayıcı etkisinin, patogenezinde immün sistem yer alan hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek bir özellik olduğu görüşü gündeme gelmiştir (49). Bazı deneysel çalışmalar inflammatuar artrit, otoimmün diyabet, allerjik ensefalit ve inflammatuar barsak hastalıklarında 1,25 dihidroksivitamin D kullanımının hastalığı önlediği ya da tedavi edici özelliği olduğunu göstermiştir (49, 50).

Sonuç olarak aktif D vitamininin kazanılmış immüneyi baskılaması dendritik hücrelerin olgunlaşmasının baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması, CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu ve Th2 ile Treg hücrelerinin üretiminin artması yolu ile olmaktadır.



Şekil 7: Aktif D vitamininin kazanılmış immüneye üzerine etkisi (23)

2.1.5.3. Hücresel Proliferasyon ve Diferansiasyonun Düzenlenmesi

2.1.5.3.1. Epidermis ve Kıl Folikülleri

Epidermisde yalnızca D vitamini üretilmez, aynı zamanda da aktif form olan 1,25 dihidroksivitamin D'ye de dönüştürülür. Daha önce de belirtildiği gibi 1,25 dihidroksivitamin D keratinositlerde doğal immün yanıtı kuvvetlendirir, otoimmün mekanizmaları baskılar, keratinositlerin diferansiasyonunu indüklerken proliferasyonunu baskılar (51). Epidermiste proliferasyon bazal membranda gerçekleşir, keratinositler bazal membrandan çıktıklarındada diferansiasyon başlar. Diferansiasyon epidermal katmanlar içinde ardışık sıralı bir şekilde ilerler ve en sonunda yağdan zengin matrix içeren bariyer fonksiyonu gören çekirdeksiz korneositlere dönüşür. 1,25 dihidroksivitamin D diferansiasyonun bütün basamaklarında görev alır, bazal membranda proliferasyonu baskılar (52).

Saç folikülü siklusu 1,25 dihidroksivitamin D'nin VDR bağımlı etkisini göstermesi bakımından önemlidir. VDR saç siklusu için esansiyel görev yapmaktadır ve saç foliküllerinin gelişimi, mezodermal dermal papilla hücreleri ve epidermal keratinositler arasındaki sinyal iletimi ile gerçekleşmektedir. VDR mutasyonu olan insanlarda epidermal keratinositlerde önemli bir diferansiyasyon bozukluğu olmaz ancak çoğunda alopesi gelişir. VDR mutasyonu olan hayvan modellerinde alopesi gelişmesi, ancak CYP27B1 enzimi mutant olan hayvanlarda alopesi görülmemesi bu etkiyi göstermektedir (53).

Psöriazis kronik, yaygın, eritematöz bir dermatozdur. Th-1 ve Th-17 aracılı bir immün yanıt sorumlu tutulmaktadır. Ancak deride mevcut süreçten sorumlu antijenler henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Kalsipotriol, takalsitol, maksikalsitol gibi 1,25 dihidroksivitamin D analoglarının bu hastalıkla koruyucu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu tedavide aktif D vitamininin T hücreler üzerinden inflamasyonu önleyici etkileri (IFN gamma, IL-2, IL-4, IL-5, IL-8 azaltır, IL-10 artırır), keratinositlerde proliferasyonu inhibe edici, diferansiyasyonu uyarıcı (involukrin, transglutaminaz 1, keratin 1 ve keratin 5 üzerinden) gibi özelliklerinden de faydalanılmaktadır (54).

2.1.5.3.2. Kanser

Yaklaşık yirmi beş yıldır 1,25 dihidroksivitamin D'nin hayvan ve hücre modellerinde antikanser etkisi değerlendirilmektedir. VDR eksprese eden malign hücre sayıcı epeyce fazladır. 1,25 dihidroksivitamin D'nin malignitede tedavi edici ve önleyici olarak kullanılması öncelikli olarak antiproliferatif özelliği sebebiyledir (55). 1,25 dihidroksivitamin D hücre siklusu inhibitörleri olan p21 ve p27'nin ve hücre adezyon molekülü olan E- kaderinin ekspresyonunu artırır, gelişen DNA hasarlarını düzelteren faktörlerin sentezini artırır, apoptozisi azaltır, p53'ü artırır (55).

D vitamininin apoptozisi indüklediği meme, prostat ve kolon kanserleri gibi birçok tümör modelinde gösterilmiştir (56, 57). Bununla birlikte altta yatan mekanizma tam olarak aydınlanmış değildir. D vitamininin apoptotik hücre ölümü üzerine muhtemel etkisi ya doğrudan anti-apoptotik hücre proteini olan Bcl 2'nin

inhibisyonu yolu ile ya da “pro-apoptotik proteinleri“ harekete geçirerek veya EGF, PG, IGF, TNF-alfa ve beta-katenin gibi diğer sinyal yolları ile etkileşime girerek onları bir şekilde etkisiz kılması ile gerçekleşmektedir (58, 59).

Solid tümör büyümesi için angiogenezis temel gereksinimdir. Dolayısı ile D vitamininin anti-angiogenik aktivitesi tümör süpresyonunda önemlidir. Bu aktivite, tümör kaynaklı endotelial hücrelerin proliferasyonunun inhibisyonu, VEGF, TNF-alfa ve EGF gibi faktörlerin inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. Tümörün invazyon göstermesi de D vitamini tarafından inhibe edilmektedir. Bu anti-invazif etkiye serin proteinaz (plazminojen aktivatör sistem), metallo-proteinazlar, tenascin C gibi invazyonda görev alan moleküllerin inhibisyonu, E-cadherin ekspresyonunun artması işlev görmektedir (27).

D vitamini eksikliği olduğu durumlarda doku düzeyinde 1,25 dihidroksivitamin D düzeyleri çoğunlukla normal ya da sınırda artmış durumdadır. Bunun sebebi kolon, prostat, meme ve diğer dokuların 1 alfa hidroksilaz enzimi salgılayıp hücrel proliferasyonu engelleyen ve diferansiasyonu kontrol eden genleri lokal olarak denetleyecek 1,25 dihidroksivitamin D üretmeleridir (60, 61).

Yüksek bölgelerde yaşayan insanlar Hodgkin lenfoma, kolon, pankreas, over, meme ve diğer kanserler açısından daha yüksek risklidir (62-64). Daha yüksek kesimlerde yaşayan insanların daha az güneş ışığına maruz kalmaları sonucundan yola çıkılarak D vitamini ile ilişkili hipotezler ortaya atılmıştır. Prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmalar 20 ng/mL altındaki D vitamini düzeylerinin artmış kanser insidansı ve mortalitesi ile ilişkili olduğunu desteklemiştir (2, 65). Bazı çalışmalarda D vitamini desteğinin bazı kanserleri önlemede etkili olabileceği gösterilmiştir (56, 66). Vitamin D ve kanser sıklığını inceleyen araştırmaların çoğunluğu serum D vitamini düzeyi ile kanser insidansı arasında zayıf bir korelasyonun olduğuna işaret etmektedir. Çalışmalar daha çok D vitamini eksikliği olan bölgelerde serum D vitamini düzeyi ile kanser sıklığı arasında negatif bir ilişkinin olabileceğine işaret etmekle birlikte, serum D vitamini düzeyinin normal olduğu bölgelerde D vitamininin kanser insidansı üzerine olan faydası belirsizdir.

Sonuç olarak; total kanser mortalitesi ile bazal serum 25(OH)D konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar çoğunlukla epidemiyolojik

veya deneysel çalışmalara dayandırılmakta olup, büyük seriler tarafından prospektif çalışmalarla desteklenen sonuçlar değildir.

2.1.6. D Vitamini ve Kas-İskelet Sistemi

D vitamininin intestinal kalsiyum Emilimi, serum kalsiyum ve fosfor dengesi ve kemik yapım-yıkımı üzerinde önemli bir etkisi vardır. D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonunda sorunlar ile giden rikets, osteomalazi gibi klinik durumlara sebep olabilir (67). Kemik ve kas dokuları arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Ciddi riketsli olgularda miyopatinin önemli bir sorun olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek yetmezliği ve ya CYP27B1 enziminin genetik eksikliği sebebi ile gelişen D vitamini eksikliğinde de ciddi bir sorundur. D vitamini eksikliği durumunda gelişen miyopati uygun ve yeterli D vitamini destek tedavisi ile hızlıca düzeltilebilmektedir (61).

D vitamini replasmanının, kas güçsüzlüğü olan sağlıklı erişkinlerde iyileştirici etkisi olduğu ve bu etkinin mitokondrial fonksiyonları etkileyerek sağlandığı hipotezi ortaya atılmıştır (68). P-kreatinin egzersiz esnasında kas içi gerekli olan enerjinin hızlı bir şekilde sağlanmasından sorumlu olup ATP üretimi etkinliğini ve mitokondrinin oksidatif fonksiyonlarını gösteren bir parametredir. Egzersiz sonrası P-kreatinin depolarının yenilenmesi gerekmektedir. D vitamini replasmanı sonrası P-kreatinin depolarının yenilenme süresinin kısaldığı gösterilmiştir (68). Spontan kırıklardan kaçınmak amacıyla kemik güçlenmesinde kas kontraksiyonlarının biyomekanik homeostaz sağladığı varsayılmaktadır (69). Kemik ve kas dokuları arasındaki fonksiyonel ilişki daha çok hormonlar tarafından kontrol edilmekte gibi görünmektedir (IGF-1, GH, seks hormonları, vitamin D gibi). Eğer kas kütlesi azalır ise, kemik üzerine binen yük azalacağından kemik kütlesi kaybı da ortaya çıkar. Birçok randomize kontrollü çalışma ve bunların meta-analizlerinde D vitamini replasmanı ile kas fonksiyonları, fiziksel performans, düşme ve kırık riski araştırılmıştır (70). Yakın zamanlı bir meta-analizde kas dokusu üzerinde D vitamini replasmanının etkisi 16 randomize kontrollü çalışma sonuçları ile değerlendirilmiştir (71). D vitamini replasmanı ile kas kuvvetinde anlamlı bir artış sağlanamamıştır. Ancak sub-grup analizinde çok düşük D vitamini düzeyi olan hastalarda proksimal

kas gücünde düzelme sağlandığı görülmüştür. D vitamini kas hücreleri üzerinde VDR üzerinden doğrudan etki göstererek kas dokusunu etkilemektedir. Öyle görünmektedir ki, D vitamininin kemik kütlesi, yoğunluğu, kalitesi ve kas kütlesi, kuvveti, fonksiyonları üzerinde ikili bir etkisi vardır.

2.1.7. D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar

VDR reseptörlerinin arteriel endotel hücrelerinde, kalpte ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde yer alan diğer doku ve hücrelerde sentezlendiğinin gösterilmesi sonrası, kardiyovasküler sistem D vitamini için hedef dokulardan birisi haline gelmiştir (3). Kalp, D vitamini için hem genomik hem de genomik olmayan seviyede önemli hedef organlardan birisidir. Kardiyovasküler hastalıkların ve risk faktörlerinin mevsimsel özellik göstermesi sebebi ile D vitamini eksikliğinin bir risk faktörü olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (72). Sistemik derlemeler ve bazı gözlemsel çalışmaların meta-analizleri düşük D vitamini düzeylerinin bazı kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğunu (DM, HT, dislipidemi gibi) ve kardiyovasküler olayları ön görmede değerli olduğunu göstermiştir (4). Altmışbeş bin hastanın katıldığı bir meta-analizde 25 hidroksivitamin D düzeylerinin 24 ng/mL altına düştüğü bireylerde kardiyovasküler olay riski anlamlı olarak artmıştır (73).

Yapılan bir ön çalışmada aktif D vitamini ile inkübe edilen kardiyomiyositlerde; hücresel proliferasyonun inhibe olduğu, kardiyomiyosit formasyonunun arttığı, anti-apoptotik etkinin olduğu ve hücre döngüsünde görev alan enzimlerin ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliği durumunda Th 1 hücreleri üzerinden interferon gamma salınımına bağlı olarak aktif makrofajlar üzerinden inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa) düzeylerinde artma olduğu, bu durumun LDL oksidasyonunu arttırdığı, ateroskleroz plağında destabilizasyon ve yırtılma sonucunda tromboz riskinin yükseldiği ileri sürülmektedir. 1-alfa hidroksilaz eksikliği olan farelerde renin düzeylerinde artma saptanmıştır (74). Böylece, reninin aktif D vitamini tarafından negatif yönde doğrudan etkilendiği sonucuna varılmıştır. VDR olmayan farelerde kalsiyum düzeyleri diyetle normale getirilmiş olanlar da dahil olmak üzere renin düzeylerinde artma gösterilmiştir. Bu durum plazma anjiyotensin II düzeylerinin artmasına neden

olmakta ve sistemi hipertansiyon ile sonuçlanmaktadır. Yapılmış bir çalışmada 25(OH)D düzeyi 15 ng/ml'in altında olan vakaların 26 ng/ml'in üzerinde olanlara göre hipertansiyon, metabolik sendrom ve kan şekeri yüksekliği oranının 2-4 misli yüksek olduğu bildirilmiştir (75). Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca hastalar haftada 3 gün UVB ışınlarına maruz bırakılmış, 25 hidroksivitamin D seviyeleri %180 oranında artış göstermiş ve hem sistolik hem diastolik kan basıncında 6 mmHg'lık bir düşüş olduğu görülmüştür (76). Vitamin D'nin CRP, IL-10 gibi inflamatuvar belirteçler ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkisi gösterilmiştir (77).

Kronik hemodiyaliz hastalarında, aktif D vitamini replasmanı ile kardiyak hipertrofide azalma sağlanmış, ciddi aritmiye ve ani kardiyak ölümlere sebep olabilecek QT uzamasının da önüne geçilmiştir (78).

2.1.8. D Vitamini ve Kronik Akciğer Hastalıkları

Kronik akciğer hastalığı olanlarda D vitamini eksikliği sık olarak görülmektedir. Solunum fonksiyonları ve vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin ele alındığı bir çalışmada vitamin D düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (79). Vitamin D'nin astım patogeneğinde yeri tam olarak bilinmemesine rağmen, vitamin D'nin immün hücreler üzerine olan etkisi bir ilişkinin varlığını öngörmektedir. Astım ve alerjik hastalıklar Th2 cevabının ön planda olduğu inflamasyonla seyretmektedirler. Vitamin D eksikliği, Th1-Th2 dengesini etkileyerek düz kas kontraksiyonuna, inflamasyonda artışa ve prostoglandin regülasyonunda bozulmaya yol açmaktadır (80).

2.2. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

D vitamini güneş ışığı, diyet ve replasman yolu ile alınabilir. Her ne kadar optimal vitamin D seviyesi ile ilgili bir görüş birliği olmasa da D vitamini eksikliği 25-hidroksivitamin D düzeylerinin <20 ng/mL olması olarak tanımlanırken, 21-29 ng/mL arası rölatif yetmezlik, >30 ng/mL yeterli D vitamini düzeyi olarak tanımlanmaktadır (7, 81). 25 hidroksivitamin D düzeyleri PTH düzeyi ile ters bir

ilişki içindedir. D vitamini düzeyi 25-32 ng/mL düzeylerine ulaştığında intestinal kalsiyum emilimi kadınlarda %40-65 oranında artar (82). D vitamini düzeyi 30-40 ng/mL düzeylerine ulaştığında PTH düzeyleri düşmeye başlar.

Bireylerin D vitamini düzeyleri yaş, deri pigmentasyonu, giyinme özellikleri, genetik faktörler, beslenme, mevsim, rakım, beden kütle endeksi, açık havada geçirilen zaman, malabsorbsiyon sendromları ve ilaçlar gibi birçok faktör ile ilişkili olarak değişkenlik gösterir.

D vitamini eksikliğinin kullanıma girmesi ile birlikte dünyada bir milyar civarında insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Amerika ve Avrupa da yapılmış birçok çalışmada yaşlı popülasyonda %40-100 gibi değişen oranlarda D vitamini eksikliği saptanmıştır. Post-menopozal osteoporoz sebebi ile tedavi almakta olan kadınların yaklaşık yarısının D vitaminlerinin yeterli düzeyde olmadığı görülmüştür (83-85).

D vitamini düzeyleri <30 ng/mL olduğu zaman intestinal kalsiyum emiliminde anlamlı bir azalma olur, bu da parathormon düzeylerini artırır. Parathormon kalsiyumun proksimal tübüler epitelden geri emilimini artırır, preosteoklastların matür osteoklastlara dönüşümünü sağlayan osteoblastları aktive eder. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi yıkarak osteoporoz, osteopeni ve kırık riskini artırır. D vitamini eksikliği ilerlediğinde, paratiroid bezleri üst düzeyde uyarılır ve bu da sekonder hiperparatiroidiye sebep olabilir. PTH, 25 hidroksivitamin D'nin 1,25 dhidroksivitamin D'ye metabolizmasını hızlandırarak D vitamini eksikliğini şiddetlendirir. Yeterli kalsiyum ve fosforun olmaması halinde kollajen matriksin mineralizasyonu yavaşladığında çocuklarda rikets, erişkinlerde de osteomalazi ortaya çıkar (8, 86).

Altmış -70 yaş arası kadınların yaklaşık %33'ünde ve 80 yaşından büyük kadınların yaklaşık %66'sında osteoporoz görülmektedir. Ellili yaşlarından sonra yaşam boyu bir osteoporotik kırık görülme oranı kadınlarda %47, erkeklerde %22'dir. Günlük 700-800 IU D vitamini verilen hastalarla yapılan çalışmalarda kalça kırığı rölatif riski %26 ve vertebral olmayan kırık riski %23 oranında azalmıştır (7).

D vitamini eksikliği kas güçsüzlüğüne de sebep olur. İskelet kasları VDR taşırlar ve maksimal fonksiyon için D vitaminine ihtiyaç duyarlar. D vitamini düzeyleri 4 ng/mL'den 16 ng/mL'ye yükseldiğinde proksimal kas gücünde ve performans hızında belirgin bir düzelme saptanmıştır. Beş randomize klinik çalışmanın meta-analizinde D vitamini alan hastaların düşme riskinde %22 oranında azalma olduğu görülmüştür (7).

Günlük önerilen D vitamini 1-18 yaş arası çocuklar ve 70 yaşına kadar erişkinler için 600 IU/gün olup, 71 yaş ve üstü yaşlılarda osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde 800 IU/gün'dür. D vitamini eksikliği olan hastalarda önerilen 8 hafta süre ile 50000 IU/hafta olup, 8 hafta sonunda eğer D vitamini halen < 30 ng/ml ise aynı tedaviye 8 hafta daha devam edilmesidir (30).

2.3. D VİTAMİNİ ve KRİTİK HASTA

VDR'lerin bulunması ve iskelet sistemi dışı D vitamini etkilerinin gösterilmesi sonrası vitamin D eksikliği tüm dünyada daha fazla önem kazanmıştır. Toplumun tümünde sık görülmesine rağmen, immobil olan ve yatağa bağımlı yaşlı hastalar ile kronik hastalığı olanlar güneş ışığına maruziyet azalması nedeniyle en yüksek oranda D vitamini eksikliği görülen gruptur. Hastanede yatan hastalar da, yatış esnasında yine güneş ışığına maruziyet ve diyetle alınan miktarda azalma görülebileceğinden yüksek riskli olarak kabul edilirler. D vitamini immün, kardiyovasküler ve metabolik fonksiyonları sebebi ile kritik hastalarda da giderek artan bir öneme sahiptir.

Kritik hastalarda yapılan 15 çalışmanın 4'ünde primer amaç D vitamini eksikliği prevalansını saptamak olmuştur. Bu çalışmalarda bildirilen sonuçlara göre D vitamini eksikliği %3'den %100'e kadar değişen oranlardadır (6, 87-89).

Kritik hastalarda birçok vitamin ve mineral eksikliği gösterilebilmektedir. Ancak D vitamininin farkı, eksikliğini göstermede kullanılabilecek rutin kullanıma girmiş olan bir belirteçe sahip olmasıdır. Buna rağmen yoğun bakım hastalarında akut sıvı değişimleri ve inflamatuvar durumlardan etkilenebileceği düşünülerek D vitamini değerlendirmesinin dikkatli yapılması önerilmektedir (10).

25 hidroksivitamin D düzeyi ölçümlerine dayalı D vitamini seviyelerinin değerlendirilmesi dikkatle yorumlanmalıdır. D vitamini düzeyi ölçüm yöntemlerine göre farklılık gösterebilmektedir. En sık kullanılan iki yöntem kompetitif bağlanma yöntemi ve kromatografik yöntemlerdir. Kompetitif bağlanma yönteminde VDBP bağlayıcı protein olarak kullanılır, bu yöntem ile D vitaminine ait polar metabolitler de ölçüme katılırlar ve inkübasyon süresi uzundur. Kromatografik yöntemlerde ise interferans veren lipitler ve D vitamini metabolitleri uzaklaştırılır (90). Bağlayıcı proteinlerden ayrılma ve bağlayıcı proteinlerin düzeyleri ölçümlerde farklılıklara sebep olabilir. Bu özellikle kritik hastalarda önem kazanır, çünkü akut sıvı değişimleri bağlayıcı protein konsantrasyonunda değişikliklere sebep olmaktadır. 25 hidroksivitamin D'nin yalnızca %0,03'lük kısmı serbest olup, %88'i vitamin D bağlayıcı proteinlere kalan kısmı da albümine bağlanır (91). Vitamin D bağlayıcı protein, D vitamini metabolitlerinin degradasyonunu ve renal klirensini engeller. Her ne kadar sağlıklı bireylerde VDBP seviyesi stabil seyretse de, kritik hastalarda hem VDBP hem de albümin seviyeleri değişiklikler gösterebilir. Yakın zamanlı yapılmış bir çalışmada koroner by-pass cerrahisi geçirecek olan hastalarda D vitamini düzeyleri ölçülmüş, 3000 cc'ye varan oranlarda sıvı yüklemesi yapılmış olan hastalarda sıvı yüklemesi sonrası erken dönemde bakılan D vitamini düzeylerine göre sınıflama yapıldığında yaklaşık %30 hastanın yanlış pozitif olarak D vitamini eksikliği olan grupta yer aldığı görülmüştür (9).

Kritik hastalarda D vitamini eksikliği kalsiyum ve kemik metabolizması üzerinde etkileri olduğu kadar pleiotropik etkileri ile de hastalık seyrinde önemli rol oynar (Tablo 1).

Tablo 1: D vitamini eksikliği ve kritik hastalarda riski artırdığı durumlar (92)

D vitamininin etkileri	Genel popülasyondaki etkileri	Kritik hastadaki etkiler
Kardiyak fonksiyon	Myokard enfarktüsü, kalp yetmezliği	Kardiyojenik şok
Nörolojik fonksiyonlar	İnme, Alzheimer hastalığı, diyabetik nöropati	Koma, bilişsel disfonksiyon, kritik hasta polinöropatisi
Glikoz metabolizması	Diyabet	Hiperglisemi
Kalsiyum metabolizması	Osteomalazi, osteoporoz	Hipokalsemi
Mukozal bariyer fonksiyonu	İnflamatuvar barsak hastalıkları	Mukozit, bakteriel translokasyon
Akciğer fonksiyonları	KOAH	ARDS, solunum yetmezliği
Endotelial fonksiyon	Ateroskleroz, hipertansiyon	Organ yetmezliği
Doğal immünite	Tüberküloz	Nazokomial enfeksiyonlar, sepsis, septik şok
Kazanılmış immünite	Otoimmün hastalıklar, neoplazmlar	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
Kas fonksiyonları	Miyopati, miyalji	Kritik hastalık miyopatisi

2.3.1. Kritik Hastalarda D Vitamini Eksikliği Sebepleri

2.3.1.1. Azalmış Sentez ve Alım

Kritik hastalarda kronik hastalıklar daha sık görülmekte olup bu durum hastaların ev dışı aktivitelerini ve güneş ışınlarına maruziyeti kısıtlamaktadır. Bazı hastalık grupları daha yüksek risk altındadır; transplantasyon nedeniyle immüsupresif tedavi alanlar, deri kanser sebebi ile güneş ışınlarından kaçınması gerekenler gibi. Ancak kritik hastalarda D vitamini sentezinin azalmasına sebep olacak derideki 7 dehidrokolesterol seviyelerinin malnutrisyon ya da kronik hastalık ile değişkenlik gösterdiğine dair veri yoktur

Yoğun bakım hastalarına uygulanan beslenme desteği D vitaminini de içermektedir. Günlük standart enteral ve parenteral beslenme ürünleri günlük önerilen dozlarda uygulandığında 100-300 IU D vitamini içermektedir (93, 94). Ancak bir çalışmada günlük 500 IU D vitamini desteğinin D vitamini düzeyini normale getirmede yeterli olmadığı gözlenmiştir (95). Diğer bir çalışmada da günlük

300 IU D vitamini içeren TPN başlangıcından 4 hafta sonraki D vitamini düzeyleri ölçülmüş ve %36 hastada D vitamini düzeyinin bazal değerlerinden daha düşük olduğu saptanmıştır (96). Bu sonuçlar mevcut destek tedavilerinin yeterli olmadığını göstermekte olup kritik hastalara daha yüksek dozlarda D vitamini vermek gerekli olabilir. Bir çalışmada birer hafta ara ile ikiye bölünmüş dozlarda toplamda 120000 IU D vitamini verilen 11 hastada D vitamini eksikliğinin düzeltildiği görülmüştür (88). Renal yetmezliği olan hastalar dışında aktif D vitamini (1,25 dihidroksivitamin D) desteğine gerek duyulmamıştır.

2.3.1.2. D Vitamini Kaybı

D vitamini eksikliği transport proteinlerin kaybına bağlı D vitamininin vücutta tutulamaması sebebi ile de olabilmektedir. 25 hidroksivitamin D için ana bağlayıcı protein olan VDBP kritik hastalarda özellikle sepsisli hastalarda %30'a varan oranda azalmıştır (97). Düşük VDBP seviyeleri D vitamininin renal kaybı ile sonuçlanır. Çünkü D vitamini metaboliterinin geri emilebilmesi için VDBP kompleksinin renal tübüller içinde yer alan megalin ile bağlanması gerekmektedir (13). Vitamin D bağlayıcı proteinler bir Gc globulin olup, organ disfonksiyonu ve travma sonrası Gc globulin düzeyleri baskılanır (98). Renal fonksiyonlarda bozulma da bağlayıcı proteinlerin kaybı ile sonuçlanabilir.

2.3.2. Kritik Hastalarda D Vitamini Eksikliğine Bağlı Gelişen Klinik Durumlar

2.3.2.1. Hipokalsemi ve Artmış Kemik Rezorpsiyonu

Yoğun bakım hastalarında hipokalsemi sık görülen bir durum olup artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (99). Hipokalsemi sebebi net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte artmış IL-6 düzeyi yanında D vitamini eksikliği de nihai bir rol oynar. Yoğun bakım hastalarında hipokalsemi sebepleri ön planda sepsis, yanık, rabdomiyoliz ve pankreatit olmakla birlikte en sık tedavi edilebilir sebeplerden bir tanesi de D vitamini eksikliğidir (100). D vitamini düzeyleri düzeltilmediği takdirde kalsiyum seviyesini normale getirmek pek mümkün değildir

(101). Ciddi hipokalsemi hayatı tehdit edici geri dönüşümlü bir kalp yetmezliği ile de sonuçlanabilir (102).

PTH-D vitamini ilişkisi kalsiyum metabolizmasını belirler, kalsiyum seviyesinin sıkı aralıklarda tutulmasını sağlar. Hipokalsemi intestinal kalsiyum emiliminde artış, renal kalsiyum geri emiliminde artış, kemik rezorpsiyonu ile kalsiyum salımı ile önlenmeye çalışılır. Vitamin D eksikliği olan kritik hastalarda kemik yapım-yıkım belirteçleri, ciddi kemik yıkımını ve disfonksiyonel kemik yapımını işaret etmektedir. Osteoblast maturasyon belirteçleri düşük, kemik yıkım belirteçleri ise normalin altı katı yüksek seviyelerdedir (103). Yoğun bakımda kalınan süre arttıkça kemik yapım-yıkımı da artmaktadır.

2.3.2.2. İmmün Disfonksiyon

Vitamin D nin hem doğal hem de kazanılmış immünitede rol oynadığı bilinmektedir. D vitamini eksikliğinin immün yetmezlikler, enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Doğal immünite üzerinde uyarıcı bir etkisi var iken; sitokin ve immünglobulin sentezini baskılayarak kazanılmış immüniteyi baskılar.

Kritik hastalar nozokomiyal enfeksiyonlar ve sepsis açısından artmış risk altındadır. Epitelyal ve mukozal yüzeylerde yer alan doğal immünitenin ventilatör ilişkili pnömoni, kateter yada damar yolu ilişkili enfeksiyonlar, antibiyotik ilişkili kolit gibi iatrojenik enfeksiyonlara karşı korunmada anahtar rol oynadığı bilinmektedir. D vitamin düzeyleri ve doğal immün sistem aktivitesini gösteren belirteçler arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, kontrol grubuna göre sepsisli kritik hasta grubunda 25 hidroksivitamin D, VDBP ve katelisin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. 25 hidroksivitamin D ve katelisin düzeyleri arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon mevcuttur (97). Bronşial epitel hücrelerinin 1,25 dihidroksivitamin D ile maruziyeti sonrası katelisin üreten mRNA sentezinde 12 saat içinde 10 kat artış olduğu görülmüştür (104). Ayrıca ciddi mortalite ve morbidite riski oluşturan sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda ise abartılı bir kazanılmış immünite sorumlu tutulmaktadır. Sepsisli hayvan modelleri üzerinde

yapılmış çalışmalarda, sepsis ilişkili yaygın intravasküler koagüopatide 1,25 dihidroksivitamin D verilmesi sonrası koagülasyon parametrelerinde iyileşme olduğu görülmüştür (105). Lipopolisakkaritler gram negatif bakteriler tarafından üretilen inflamatuvar yanıtı uyararak sepsiste önemli bir rol oynayan moleküllerdir. İn vitro çalışmalarda D vitamini tedavisinin vasküler endotel üzerindeki lipopolisakkarit ilişkili uyarıyı ve vazodilatasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (106). D vitamininin fungal enfeksiyonlar tarafından indüklenen sepsis kaskatında da rolü vardır. Periferik mononükleer hücrelerin 1,25 dihidroksivitamin D ile tedavi edilip *Candida Albicans* ile maruziyeti sağlandığında; mononükleer hücrelerin proinflamatuvar sitokin ve patojen algılayıcı reseptör üretiminde anlamlı azalma görülmüştür (107). Bir retrospektif çalışma D vitamini eksikliği olan kritik hastalarda kan kültürü pozitifliği riskinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir (108).

VDBP yalnızca dolaşımdaki D vitamini metabolitlerini taşımakla kalmaz aynı zamanda monomerik aktini de bağlayarak F-aktine polimerizasyonunu engeller. Bu sayede hasarlı dokulardan salgılanan ve uç organlarda mikroembolilere sebep olacak olan aktini bağlayarak sepsiste koruyucu bir rol oynar (109).

Yoğun bakım hastalarında CRP, IL-6, TNF-alfa gibi sistemik inflamasyon göstergeleri artmış olup D vitamini eksikliği olan yoğun bakım hastalarında bu belirteçlerin seviyeleri daha artmış olarak saptanabilir. Akut stres yanıtı, çoklu organ yetmezliği ve sistemik inflamatuvar yanıtta kritik mediatör IL-6'dır (110). Hipsitokinemisinin PTH ve 1,25 dihidroksivitamin D nin metabolizmasında rol oynadığı görüşü de ortaya atılmıştır. Hayvan modellerinde, IL-6 ve IL-1 beta'nın paratiroid ve renal hücrelerde kalsiyum duyarlaştırıcı reseptörlerin ekspresyonunu artırdığı, hipoparatiroidizme yol açabileceği gösterilmiştir. Günlük 500 IU D vitamini desteği ile CRP de %40 ve IL-6 düzeyinde %60 oranında bir azalma olduğu görülmüştür (95). Uzamış hipsitokine çoklu organ yetmezliğine sebep olur.

2.3.2.3. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) sepsis, travmaya gibi akut bir olayın tetiklediği yaygın inflamatuvar süreç nedeniyle gelişen ağır solunum yetmezliği

durumudur. Etyolojisi net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte doğal immünite, inflamasyon, endotelyal ve epitelyal geçirgenlik artışı suçlanmaktadır. D vitamininin doğal immüniteyi kuvvetlendirmesi, epitelyal ve endotelyal bariyer fonksiyonların korunması ve anti-inflamatuar özellikleri sebebi ile D vitamini eksikliğinin ARDS patogeneğinde rol alabileceği düşünülmektedir (111-113).

2.3.2.4. Kritik Hastalık Miyopatisi ve Nöropatisi

Ciddi D vitamini eksikliği miyopati, azalmış kas gücü ve artmış düşme riski ile ilişkilidir. Kritik hastalık miyopatisinin patogeneğinde sepsise ikincil gelişen mitokondrial fonksiyon bozukluğu ve bunun tetiklediği oksidatif stres ve diğer faktörlere bağlı oluşan enerji yetmezliği ve bunun yaratmış olduğu hasar suçlanmaktadır (114). Kritik hastalık nöropatisi için günümüzde kabul edilen görüş, bu hastalığın sepsis, çoklu organ yetmezliği veya sistemik inflamatuvar cevap sendromuna ikincil geliştiği yönünde olup bu ağır klinik tablolar sırasında tüm organlarda görülen mikrodolaşım bozukluğunun periferik sinirleri de etkileyerek polinöropatiye neden olduğu düşünülmektedir (115). Yoğun bakımda kas gücünde azalma uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı, mobilizasyonda güçlük, ventilatörden ayrılmada zorluk gibi klinik durumlar ile ortaya çıkarlar (116).

2.3.2.5. Mortalite

Bazı çalışmalar kritik hastalarda mortalite ve D vitamini eksikliği arasında ilişki olduğunu telkin etmiştir (87, 95, 117). 2012 yılında yapılmış olan bir çalışmada tüm sebeplere bağlı mortalite ve D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptanmamış, ancak D vitamini eksikliği olan hastalarda yoğun bakımda kalış süresi, çoklu organ yetmezliği gelişme riski, pnömoni gibi enfeksiyonların gelişme riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (118).

2.3.3. Yoğun Bakım Hastalarında D vitamini Desteği

Yoğun bakım hastalarında D vitamini desteği helen tartışmalı bir konudur. Bu tartışmanın sebeplerinden bir tanesi kritik hastada D vitamini eksikliğini tanımlayacak düzeylerin net bilinmemesidir. Optimal kemik sağlığı için D vitamini düzeyinin >30 ng/mL olması önerilmektedir (85). Retrospektif çalışmalarda da artmış mortalite ilişkili D vitamini düzeyleri yine 30 ng/mL'nin altıdır (108). Ancak prospektif çalışmalar kritik hastalarda D vitamini eksikliğunun mortaliteyi ve morbiditeyi artırdığına dair kanıt oluşturmamıştır (119). Diğer bir sebep ise kritik hastada saatlik değişimler bile gösterebilen D vitamini düzeylerinin tek ölçüm ile, D vitamini eksikliğini tanımlayamayacağının düşünülmesidir. Kardiyopulmoner by-pass cerrahisi yapılacak olan 19 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada operasyon esnasında hastalara yaklaşık 3000 cc sıvı yüklemesi yapılmış, sıvı yüklemesinin hemen sonrası yapılan D vitamini ölçümlerinde bazal değere göre anlamlı olarak düşme olduğu, bu dilüsyon etkisinin beş güne kadar uzayabileceği gösterilmiştir (9). Tekrarlayan D vitamini ölçümlerinin daha doğru bir değerlendirme yapmak için gerekli olduğu açıktır.

Kritik hastalar için verilecek D vitamini desteği dozu ile ilgili olarak da net veriler mevcut değildir. Yapılmış bir çalışmada D vitamini eksikliği olan kritik hastalara günlük 500 IU D vitamini verilmiş ancak D vitamini düzeylerinin yükselmediği gözlemlenmiştir (95). Bu çalışma D vitamini eksikliği olan kritik hastalarda yüksek dozda D vitamini desteğini gündeme getirmiştir. D vitamini eksikliği olan 12 kritik hasta ile yapılmış bir çalışmada yoğun bakıma başvuru anı ve dördüncü günde 60000 IU oral yolla verilen D vitamini desteği ile D vitamini seviyelerinde anlamlı bir artış saptanmıştır (120). Başka bir çalışmada da yoğun bakıma alınan D vitamini eksikliği olan on iki hastaya tek seferde 540000 IU D vitamini verilmiş, takipte ölçülen D vitamini seviyelerinde anlamlı olarak artış saptandığı gözlemlenmiştir, ayrıca bu hastaların hiçbirinde hiperkalsemi gelişmemiştir (121).

Sonuç olarak yoğun bakıma başvuran kritik hastalar için tekrarlayan D vitamini ölçümleri ve yüksek dozda D vitamini desteği gereksinimi olabilir.

2.3.4. D Vitamini Desteğinin Riskleri

D vitamini intoksikasyonu 25 hidroksivitamin D düzeylerinin 150 ng/mL'den daha yüksek olduğu durumlarda görülebilir. Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi görülebilir (122). Yüksek doz D vitamini desteği verilen kritik hastalar ile yapılan çalışmalarda bu yan etki gözlenmemiştir (10).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA MEKANI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi bir 3. basamak yoğun bakım ünitesidir. Çalışmanın yürütüldüğü esnada yoğun bakım toplam 9 yataklı olup ağırlıklı olarak çoklu organ yetmezliği olan hastalar kabul edilmektedir.

3.2. HASTALAR

Bu çalışmaya Mart 2014- Aralık 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Yoğun Bakım ünitesinde yatarak tedavi gören, APACHE > 15 olan tüm hastalar kendileri ya da yakınlarından onayları alınmak sureti ile dahil edilmiştir. Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28/04/2014 tarih ve 07-304-14 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

3.2.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- APACHE skoru < 15
- Son bir ay içerisinde D vitamini replasman tedavisi alan hastalar
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- Çalışmayı kabul etmeyen hastalar
- < 72 saat yoğun bakım yatışı öngörülen hastalar

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

3.3.1. D Vitamini Düzeylerinin Takibi

İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen hastalardan başvuru anında (0. Gün), 1. Gün, 2. Gün ve 3. Günde 3 er cc kan alınarak 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj edilen kanlar -20 derecede saklanarak 3 ayda bir olmak üzere HPLC

(yüksek basınç sıvı kromatografisi) yöntemi (123) ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarında çalışılmıştır.

3.3.2. Verilerin Kaydı

Hasta verilerinin kaydı için bir excel dosyası oluşturulmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, yatış tanıları, SOFA skorları, Charleson komorbidite endeksleri, gönderilmiş olan CRP ve prokalsitonin değerleri dosya ve hastane kayıtları Avicenna programından kaydedilmiştir. İnflamasyon belirteçleri olarak CRP ve prokalsitonin takip edilmiştir. Hastaların diüretik alıp almadıkları, alıyor ise günlük dozları, inotrop alıp almadıkları, alıyor ise inotrop cinsi ve dozu veri tabanına kaydedilmiştir. Hastaların günlük aldığı toplam sıvı ve çıkardığı toplam sıvılar veri tabanına kaydedilmiştir. Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri, yoğun bakımdan çıktıktan sonra hastanede taburcu olana kadar geçen süre, yoğun bakım sonuçları not edilmiştir. Çalışma prospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 15 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Zamana göre değişim, dağılım normal ise Paired t testi ile dağılım normal değilse Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Zamana göre değişim, dağılım normal ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile, dağılım normal değilse Friedman testi araştırıldı. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile, normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

İstatiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Mart 2014 Aralık 2014 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne toplamda 83 hasta kabul edilmiştir. Bunlardan 19'u böbrek yetmezliği olması; 24'ü D vitamini kullanıyor olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir. 9 hastanın da APACHE skorları <15'tir. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastaların tamamı çalışmaya katılmıştır.

Çalışmaya toplamda 31 hasta katılmıştır. Bu hastaların 17 (%54,8)'i kadın, 14 (%45,2)'ü erkektir. Yaş ortalaması 70,1±13,8'dir. Kadın hastaların yaş ortalaması 71,7±16,9 olup erkek hasta grubunda yaş ortalaması 68,1±8,1'dir. Hastaların yoğun bakıma başvurusu esnasında APACHE II Skoru ortalama 22,5±7,2'dir. Kadın hastalarda 22,4±6,8 ve erkek hastalarda 22,1±8,9'dir. Yoğun bakıma başvuru esnasında alınan 25 hidroksivitamin D; 3 hastada normal (> 30 mg/mL), 4 hastada rölatif yetersizlik (20-30 ng/mL arasında) ve 24 hastada D vitamini eksikliği (< 20 ng/mL) düzeylerinde saptanmıştır.

Tablo 2: Hasta özellikleri

	Tümü	Erkek	Kadın	P*
	31	14 (%45,2)	17 (%54,8)	değeri
Yaş (ort ± ss)	70,1±13,8	68,1±8,1	71,7±16,9	
APACHE II skoru (ort ± ss)	22,5±7,2	22,4±6,8	22,1±8,9	0,12
SOFA SKORU Yatış anında(ort ± ss)	11,9±3,05	11,9±2,6	11,9±3,38	0,25
SOFA SKORU 3.Gün (ort ± ss)	12,8±5,2	12,2±5,02	12,2±5,2	0,27
D vitamini (ng/mL) Ortanca (min, max)				
Yatış anında	8,52 (5-37)	7,4 (5-37)	9,2 (5-35)	0,27
1. Gün	8,95 (5,1-39)	6,7 (5,1-39)	9,3 (5,1-31)	0,12
2. Gün	8,45 (5-41)	6,4 (5,1-41)	9,6 (5-35,1)	0,09
3. Gün	8,85 (5-42)	7,1 (5-42)	8,8 (5-33)	0,09

Tablo 2: Devamı Hasta özellikleri

Albümin (g/dL) (ort ± ss)				
Yatış	2,57 ± 0,58	2,65 ± 0,63	2,48 ± 0,49	0,19
3. gün	2,46 ± 0,45	2,48 ± 0,47	2,44 ± 0,42	0,19
Ca (düzeltilmiş) (mg/dL) (ort ± ss)	8,9±1,12	9,01±1,2	8,9±1,12	0,27
CRP (mg/dL) Ortanca(min, max)				
Yatış	101 (3-459)	89,5 (5,2-459)	120 (3-434)	0,11
3. gün	58,1 (1-248)	56,7 (1-112)	58,5 (3,9-248)	0,23
Prokalsitonin (ng/dL) Ortanca(min, max)				
Yatış	1,2 (0,03-100)	1,86 (0,07-100)	1,03 (0,03-65)	0,32
3. gün	0,4 (0-50)	0,37 (0,04-50)	0,4 (0-4,95)	0,28
Diüretik tedavi (%)	6 (%19,3)	3 (%21)	3 (%17,6)	
İnotrop tedavi (%)	15 (%48)	6 (%42,8)	9 (%52)	
Sıvı Dengesi (cc) Ortanca (min, max)				
Yatış	890 (50-4500)	610 (50-3800)	1340 (200-4500)	
1. Gün	1620 (20-3300)	1840 (180-3200)	1115 (20-3300)	
2. Gün	720 (50-2800)	850 (400-1500)	650 (50-2800)	
3. Gün	1010(20-1800)	1060(20-1400)	780(60-1800)	
Hemodiyaliz (%)	5 (%16)	3 (%21)	2 (%11,5)	

*p: kadın erkek grupları arası değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların 16'sı sepsis, 11'i pnömونيye bağlı akut solunum yetmezliği, 2'si masif pulmoner tromboemboliye bağlı akut solunum yetmezliği, 1'i ARDS ve 1'i akut pulmoner ödem sebebi ile yoğun bakıma kabul edilmiştir.

4.1. D VİTAMİNİ DEĞİŞİMİ

Hastaların yoğun bakıma başvuru günü 0. gün kabul edilerek; 0, 1, 2 ve 3. günlerde 25(OH)D vitamini düzeylerine bakılmıştır. Hastaların yoğun bakıma başvurusu esnasında ortalanca 25(OH)D vitamini düzeyleri 8,52 (5-37), kadınlarda 9,2

(5-37), erkeklerde 7,4 (5-34) saptanmıştır. 3. Günde ise ortalanca D vitamini 8,85 (5-35,1), kadınlarda 8,8 (5-35,1), erkeklerde 7,1 (5,4-34,8) saptanmıştır. Hastaların günlük D vitamini değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Yoğun bakıma kabul esnasında kadın ve erkek hastaların D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 3: D vitamini günlük değişimleri

	Minimum	Maksimum	Median	Persentil (25;75)	P değeri
25(OH)D vitamini					0,553*
0. Gün	5,0	37	8,52	(5,8; 24)	
1. Gün	5,1	39	8,95	(5,65; 22,2)	
2. Gün	5	41	8,45	(5,45; 20,85)	
3. Gün	5	42	8,85	(5,48; 20,2)	

* Friedman testi kullanılarak analiz edilmiştir

4.2. D VİTAMİNİ DEĞİŞİMİNE ETKİ EDEBİLECEK FAKTÖRLER

Hastaların yoğun bakıma başvurusu esnasında albümin düzeyleri (0. gün) ortalama $2,53\pm0,58$ saptanmış, 3. Gün ise $2,46\pm0,45$ bulunmuştur. 0. ve 3. günler arasında albümin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). 0. ve 3. günler arasında albümindeki yüzde değişimleri ile günlük D vitamini düzeyleri arasındaki yüzde değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r = - 0,252$; $p> 0,05$) (Tablo 4,5).

Yoğun bakıma başvuru esnasına hastaların CRP düzeyleri (0. gün) ortalanca 101 (3-459) ve 3. gün ortalanca 58 (1-248) saptanmış olup anlamlı bir azalma söz konusu olmuştur ($p<0,05$). D vitamini düzeylerinin yüzde değişimleri ile CRP deki yüzde değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r = 0,352$; $p>0,05$) (Tablo 4,5).

Yoğun bakıma başvuru esnasında prokalsitonin düzeyleri (0. gün) ortalıca 1,2 (0,03-100), 3. gün ise ortalıca 0,375 (0-50) saptanmıştır. 0. ve 3. günler arasında prokalsitonin düzeylerinde anlamlı bir azalma olmuştur ($p<0,05$). Prokalsitonin düzeylerindeki yüzde değişim ile D vitamini düzeylerindeki yüzde değişimler karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($r = - 0,096$; $p>0,05$) (Tablo 4,5).

Tablo 4: CRP, prokalsitonin ve albümin değişimleri

	Yatış anında	3. günde	P değeri
Albümin (g/dL)	2,57 ±0,58	2,46±0,45	0,197
CRP (mg/dL)	101 (3-459)	58 (1-248)	0,007*
Prokalsitonin (ng/mL)	1,2 (0,03-100)	0,375 (0-50)	0,01*

* $p<0,05$, CRP ve prokalsitonin düzeylerinde anlamlı bir düşüş olmuştur

Diüretik ya da inotrop tedavi alan hastaların D vitamini düzeylerinde anlamlı bir fark ya da korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hemodiyaliz ihtiyacı ile hastaların günlük D vitamini düzeylerindeki değişikliklerin korelasyon göstermediği görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 5: D vitamini ile albümin, CRP ve prokalsitonin değişimleri

	D vitamini (0. – 3. Gün)	
	r	p
Albümin (0. – 3. gün)	-0,252	0,179*
CRP (0. – 3. gün)	0,352	0,061*
Prokalsitonin (0. – 3. gün)	-0,096	0,61*

r: korelasyon katsayısı

* $p>0,05$; D vitamini değişimleri ile albümin, CRP ve prokalsitonin arasında ilişki yoktur

Hastaların yatış günü de dahil olmak üzere aldığı–çıkarıldığı sıvı takipleri yapılmıştır. Hastaların tamamının aldığı sıvı miktarı çıkardığı sıvıdan daha fazla olmuştur. İlk 24 saatte ortalıca aldığı çıkardığı farkı 890 cc (5-4500), takip eden günler boyunca da 1620 cc (20-3300), 720 cc (50-2800) ve 1010 (20-1800) olmuştur.

Hastaların günlük aldığı-çıkardığı farkları ile günlük D vitamini düzeylerinin korelasyon göstermediği ortaya koyulmuştur (Tablo 6).

Tablo 6: Sıvı dengesi ve D vitamini

Sıvı dengesi	D vitamini 1. Gün		D vitamini 2. Gün		D vitamini 3. Gün	
	r	p	r	p	r	p
1. gün	-0,138	0,32*	-2,64	0,264*	-0,042	0,268*
2. gün			-0,150	0,65*	-0,121	0,62*
3. gün					-0,134	0,13*

r: korelasyon sayısı

p >0,05; D vitamini değişimleri ile sıvı dengesi arasında bir ilişki yoktur

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda D vitaminin kalsiyum ve fosfor dengesinin düzenlenmesi ve kemik dokusu üzerine etkileri yanı sıra; pleotropik, antimikrobial, kardiyoprotektif, immünmodülatör etkilerinin de gösterilmesi sonrası kritik hastaların seyrinde önemli rol oynadığı düşüncesi kuvvetlenmiştir.

Henüz optimal 25 hidroksivitamin D düzeyleri net olarak belirlenmemiş olsa da son dönemlerde yapılan çalışmalarda kemik sağlığı ve uygun parathormon düzeylerinin sağlanması için en az 30 ng/mL olması gerektiği vurgulanmıştır (30). 21-29 ng/ml arasındaki değerler D vitamini yetersizliği ve 20 ng/ml altındaki değerler de D vitamini eksikliği olarak tanımlandığında; yapılan çalışmalarda kritik hasta grubunda da yüksek oranda D vitamini eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (6). ARNSON ve arkadaşlarının yapmış oldukları 130 hastalık bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen kritik hastaların %82'sinde D vitamini eksikliği saptanmış olup, ortalama D vitamini düzeyleri $14,04 \pm 6,9$ ng/mL dir. Ayrıca yoğun bakımda kalan hastaların yeterli replasman almaması, UVB ışınlarından yoksun olması, malnutrisyon, azalmış 1 alfa hidroksilasyon ve dokularda 25 hidroksivitamin D nin 1,25 dihidroksivitamin D ye dönüşümünün artması sebebi ile D vitamini düzeylerinde de zaman içerisinde azalma olduğu ortaya konulmuştur (124). Çalışmamızda yoğun bakıma kabul edilen kritik hastaların %77,4 (24 hasta)'ünde D vitamini eksikliği, %12,9 (4 hasta)'unda D vitamini yetersizliği saptanmıştır ve ortalama D vitamini düzeyini $14,13 \pm 10,8$ ng/mL olduğu görülmüştür. Çalışmamızda erken dönem D vitamini düzeylerinin izlemi hedeflendiği için uzun dönemde gelişen D vitamini düzeylerinde azalma yönünde bir bilgi ortaya konulamamıştır.

Kritik hastalarda D vitamini eksikliği yaklaşık yirmi yıl önce hipokalsemik hastalarda tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda normokalsemik hastalarda da D vitamini eksikliği saptanmış, kritik hastalarda D vitamini eksikliğinin hipokalsemi dışında da sonuçları olabileceği gösterilmiştir (6, 120). Hipokalsemi yoğun bakım hastalarında sık görülen bir durumdur. Çalışmamızda hastaların ortalama kalsiyum düzeyi 8,9 olup hipokalsemik düzeyde değildir.

Zella ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada albümin ve VDBP'in serum düzeylerindeki değişikliklerin D vitamini düzeylerini etkileyebileceği hipotezini ortaya koymuşlar ancak anlamlı bir farklılık ortaya koyamamışlardır (125). Krishnan ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada erken dönemde hemodilüsyon etkisi ile albümin düzeylerinde hızlı bir değişim olduğu ve D vitamini düzeylerinin anlamlı olarak düşme gösterdiği ortaya konulmuştur (9). Bu etkinin VDBP düzeylerinin düşmesi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Yine Bikle ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada VDBP konsantrasyonlarının 25 hidroksivitamin D düzeylerinden daha yüksek olduğu, VDBP lerin D vitamini metabolitlerine oldukça yüksek afinitesi olduğu bu sebeple VDBP düzeylerinin düşmesinin total dihidroksivitamin D düzeylerini azaltabileceği ancak serbest düzeyleri etkilemediği ortaya konulmuştur (126). Çalışmamızda hastaların 0. ve 3. günler arasında albümin yüzde değişimleri ile D vitamini değişimleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda yoğun sıvı desteği verildiği düşünülecek olursa dilüsyonel olarak D vitamini düzeylerinin düşmesi beklenebilir. Nitekim 19 hasta üzerinde yapılmış koroner by-pass yapılan hastalarda operasyon esnasında akut sıvı yüklemesinin hemen ardından ölçülen D vitamini düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır (9). Ancak bu çalışmada hemodilüsyon, akut sıvı yüklemesinin beşinci dakikasında ölçülen D vitamini düzeyinde düşüşe sebep olmuştur. Oysa ki yirmi dördüncü saat ölçümlerinde D vitamini düzeyinin bazale göre anlamlı olarak değişim göstermediği görülmüştür. Hem bizim çalışmamızda hem de bu çalışmada 24. saat düzey kontrollerinde hemodilüsyon etkisinin kalıcı olmadığı ortaya koyulmuştur.

Retrospektif bazı çalışmalarda kritik hastalarda D vitamini eksikliğinin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (108, 117). Çalışmamızda hastaların takiplerinde mortalite oranı %51,6'dır. Hasta sayısının az olması sebebi ile çalışmamızda mortalite analizi yapılamamıştır.

Mata-Granados ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada yoğun bakıma başvuran kritik hastalar üç gruba ayrılmış, bir gruba hiç D vitamini desteği verilmez iken diğer gruplardan birine aktif D vitamini olan kalsitriol birine de 25 hidroksivitamin D desteği verilmiştir. Tedavi verilmeyen gruptaki 12 kritik hastanın

0., 2., 4. ve 7. günlerinde ölçülen 25 hidroksivitamin D düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (120). Çalışmamız da D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark oluşmaması yönü ile bu çalışmayı desteklemiştir.

Önerilen günlük D vitamini desteği normal nüfusta 600-800 IU/gün, risk altındaki nüfusta 1500-3000 IU/gün olup, TPN alan hastalarda 200 IU/gün şeklinde ayrıca replase edilmelidir(127, 128). Çalışmamızda hastalarımızın tamamı, klinik durumları stabil hale getirildikten sonra enteral yolla beslenme desteği almış ve günlük kalori ihtiyacı 1500 kcal olan hastalar 432 IU D vitamini replasmanı almışlardır. Van den Berghe ve arkadaşlarının yaptığı 22 hastanın katıldığı bir çalışmada günlük 500 IU D vitamini desteği verilmiş ancak 25 hidroksivitamin D düzeylerinin buna rağmen düşük seyrettiği görülmüştür (95). Bu bilgi temel alındığında kritik hasta grubunda D vitamini eksikliği tedavisinin daha yüksek dozlarda yapılması gerekmektedir. Kritik olmayan hasta gruplarını içeren 18 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, yeterli D vitamini desteği alımının mortalitede %7 oranında bir azalma sağladığı ortaya konulmuştur(129).

Yoğun bakım hastalarında D vitamini desteği ile ilgili ortak bir görüş yoktur. Bunun sebeplerinden birisi ve en önemlisi kritik hastalarda D vitamini eksikliği tanımı için sınır değerin belirlenememiş olmasıdır. İkincisi kritik hastalarda saatlik dalgalanmaların da görülebilmesi sebebi ile tek ölçümün yeterli olmayacağının düşünülmesidir. Tekrarlayan ölçümlerin D vitamini düzeyini belirlemede daha değerli olduğu savunulmuştur (9). Çalışmamızda hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri gün ve takip eden üç gün boyunca tekrarlayan ölçümlerinde D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Hastaların bir kısmında 7. gün D vitamini düzeyleri de ölçülmüş ancak D vitamini düzeylerinde belirgin bir değişiklik saptanmamıştır.

Krishnan ve arkadaşları kardiyopulmoner by-pass cerrahisi yapılan hastalarda yaptıkları çalışmada akut sıvı değişimlerinin D vitamini düzeyi ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kritik hastaların çoğunlukla hipotansif ve hipovolemik oldukları, yoğun bakıma kabulleri sonrası geniş volümlerde sıvı yüklemesi yapıldığı ve bunun da hemodilüsyon etkisi ile D vitamini düzeylerinin olduğundan daha düşük saptanmasına sebep olabileceği hipotezini ortaya

koymuşlardır. Bu çalışma için de kardiyopulmoner by-pass cerrahisi model olarak seçilmiştir. Kardiyopulmoner by-pass cerrahisi geçirecek olan hastalara standart bir sıvı yüklemesi yapılmakta olduğundan bu grup D vitamini düzeylerine akut sıvı yüklemesinin etkisinin ortaya konulması için ideal bir gruptur. Hastaların cerrahi öncesi, cerrahi başladıktan beş dakika sonrası (aortik kros klemp takılmadan yani geniş hacimde sıvı yüklemesi yapıldıktan hemen sonra), operasyon sonrası yoğun bakıma dönüştü, operasyondan 24 saat ve beş gün sonra olmak üzere toplamda beş sefer D vitamini düzeylerine bakılmıştır. Hastaların operasyon esnasında sıvı yüklemesi sonrası alınan D vitamini düzeylerinde %35 azalma ile anlamlı bir düşme saptanmıştır. Hastaların sıvı yükü operasyon sonrası ancak beşinci günde normal düzeylerine dönmesine rağmen, operasyon sonrası yoğun bakıma başvuru anında, operasyon sonrası 24. saatte ve beşinci günde D vitamini düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır (9). Çalışmamızda hastaların aldığı-çıkarıldığı takiplerinde tamamının aldığından çıkardığından daha fazla olduğu ve sıvı dengesinin artı değerinde kaldığı görülmüştür. Protokolümüzde belirtildiği gibi yoğun bakıma başvurudan sonra ilk kez 24. saatte D vitamini düzeylerine bakılmış ve başvuru anı ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Kritik hastalar nozokomiyal enfeksiyonlar ve sepsis açısından artmış risk altındadır. D vitamini eksikliğinin de ciddi enfeksiyonlar ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. Büyük bir retrospektif çalışmada kan kültürü pozitifliği riskinin D vitamini eksikliği olan kritik hastalarda daha anlamlı olarak yüksek olduğu ortaya konulmuştur (108). Çalışmamızda akut inflamasyon durumlarında erken dönemde D vitamini düzeylerinde değişiklik olup olmayacağı da gözlenmiştir. İnflamasyon durumu CRP ve prokalsitonin ile takip edilmiştir. Erken dönemde CRP ve prokalsitonin düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ancak D vitamini değişimleri ve CRP ile prokalsitonin değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi az sayıda hasta grubunda yapılmış olmasıdır. Az sayıda hasta grubu üzerinden yapıldığı için mortalite istatistikleri yapılamamıştır. Tek merkezli bir çalışma olması da çalışma kısıtlılıklarından

birisidir. Ayrıca çalışmada uzun dönem hasta takibi yapılmadığı için yoğun bakımda kalış süresince D vitamini eksikliği gelişip gelişmediği konusunda veri ortaya konulamamıştır. Hastalara günlük D vitamini desteği sağlanmış olup, D vitamini eksikliğini gidermek için tedavi verilmemiştir. Bunun sebebi kritik hastalar için D vitamini eksikliğunun tanımının yapılmamış olması, D vitamini düzeylerinde tekrarlayan ölçümlerin gerekliliği ile destek tedavisinin süresi ve dozu ile ilgili de net bir veriye sahip olunmamasıdır.

Çalışmamızda erken dönemde tekrarlayan D vitamini düzeyi ölçümü ile değişiklik olup olmayacağını değerlendirmek amaçlanmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda D vitamini düzeyi erken dönemde tekrarlayan ölçümler ile anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. CRP, prokalsitonin, albümin, aldığı çıkardığı sıvı farkının, inotrop desteği ya da diüretik kullanımlarının da D vitamini düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir.

Sonuç olarak D vitamini düzeylerinin tekrarlayan ölçümleri inflamasyon şiddeti, albümin-protein düzeyleri ve aldığı çıkardığı farkı ile anlamlı bir değişiklik göstermemektedir. Ancak D vitamini eksikliğunun boyutu dikkate alındığında yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda erken dönemde replasman tedavileri için çok sayıda hasta ve çok merkezli çalışmalar ile yapılmış erken ve uzun dönem takip sonuçlarına ihtiyaç olduğu açıktır.

6. ÖZET

DAHİLİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE KABUL EDİLEN KRİTİK HASTALARDA ERKEN DÖNEMDE VİTAMİN D DÜZEYİ DEĞİŞİMİ VE BUNA ETKİ EDEBİLECEK FAKTÖRLER

Giriş ve Amaç: D vitamini son on yılda, kas-iskelet sistemi dışında gösterilmiş pleotropik, antimikrobial, kardiyoprotektif, immünmodülatör etkileri sebebi ile giderek artan bir öneme sahiptir. Kritik hastalarda özellikle immün fonksiyonlar üzerindeki rolü sebebi ile de ilgi konusu olmuştur. Kritik hastalarda mevcut olan organ yetmezlikleri, sepsis, sıvı açığı ve buna yönelik tedavilerin D vitamini düzeyinde değişiklik yaratabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın amacı; üniversitemiz iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda, yoğun bakıma başvuru esnasında ve takip eden birinci, ikinci ve üçüncü günlerde D vitamini düzeylerinin ölçülerek erken dönemde değişim olup olmadığının belirlenmesi ve değişim üzerine etkisi olabilecek faktörlerin değerlendirilmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine başvuran APACHE>15, son bir ayda D vitamini tedavisi almayan, kronik böbrek yetmezliği olmayan hastalar alınmıştır. Hastaların yatış anında, birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde HPLC (yüksek basınç sıvı kromatografisi) yöntemi ile 25 hidroksivitamin D düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların yatışları süresinde CRP, prokalsitonin, aldığı çıkardığı sıvı farkı, inotrop ya da diüretik alıp almadıkları kaydedilmiştir. Zamana göre değişim, dağılım normal ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile, dağılım normal değilse Friedman testi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Toplamda 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 17'si kadın, 14'ü erkektir. Yaş ortalaması 70,1±13,8'dir. Kadın hastaların yaş ortalaması 71,7±16,9 olup erkek hasta grubunda yaş ortalaması 68,1±8,1'dir. Yoğun bakıma başvuru esnasında alınan 25 hidroksivitamin D; 3 hastada normal (>30 ng/mL), 4 hastada rölatif yetersizlik (20-30 ng/mL arasında) ve 24 hastada D vitamini eksikliği(<20 ng/mL) düzeylerinde saptanmıştır. Hastaların yoğun bakıma başvurusu esnasında ortalama 25(OH)D vitamini düzeyleri 8,52 (5-37) ng/mL, kadınlarda 9,2 (5-37) ng/mL, erkeklerde 7,4 (5-34) ng/mL saptanmıştır. 3. Günde ise ortalama D vitamini 8,85 (5-35,1) ng/mL, kadınlarda 8,8 (5-35,1) ng/mL, erkeklerde 7,1 (5,4-34,8) ng/mL saptanmıştır. Hastaların D vitamini düzeyleri arasında günlere göre bakıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p=0,553). CRP, prokalsitonin, albümin, aldığı çıkardığı sıvı farkının, inotrop desteği ya da diüretik kullanımlarının da D vitamini düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermediği ortaya konulmuştur (p>0,05).

Sonuç: D vitamini düzeyi erken dönemde tekrarlayan ölçümler ile anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. CRP, prokalsitonin, albümin, aldığı çıkardığı sıvı farkının, inotrop desteği ya da diüretik kullanımlarının da D vitamini düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: D vitamini, kritik hasta, sepsis, hemodilüsyon, inflamasyon, immün sistem

7. SUMMARY

EARLY VITAMIN D CHANGES ON CRITICAL PATIENTS ADMITTED TO THE INTERNAL INTENSIVE CARE UNIT AND FACTORS MAY EFFECT VITAMIN D LEVELS

Introduction: In the last decade vitamin D has growing importance because of its pleiotropic, antimicrobial, cardioprotective and immunomodulator effects besides its role on bone and muscle tissues. In critically ill patients, the pleiotropic effects of vitamin D including its role in immune function are of great interest. In intensive care unit (ICU) sepsis, organ failure, fluid deficit may impact vitamin D levels. The aim of this study is to determine if there is any changes in vitamin D levels between admission, first, second and third days, and factors that can effect this changes.

Patients and Methods: Patients admitted to the internal ICU whom APACHE >15, not have chronic kidney disease, and no have vitamin D replacement therapy were enrolled into the study. At admission, at first, second and third day blood samples were taken and 25 hydroxyvitamin D was measured by HPLC (high pressure liquid chromatography) techniques. CRP, procalcitonin, fluid balance, diuretic or inotropic therapy were assessed. Changes over time were analysed with variance analysis if normal dispersion, if not Friedman tests.

Results: Between March 2014 and December 2014, thirty-one patients enrolled into the study. 17 patients were women and 14 were men. The mean age of patients were $70,1 \pm 13,8$. The mean age of women and men were respectively $71,7 \pm 16,9$ and $68,1 \pm 8,1$. On admission to the ICU, 3 patients have normal vitamin D status (>30 mg/mL), 4 patients have relative insufficiency (20-30 mg/mL) and 24 patients have vitamin D deficiency (<20 ng/mL). On admission median vitamin D status was 8,52 (5-37) ng/mL, women and men were respectively 9,2 (5-37) and 7,4 (5-34). On the third day median vitamin D level 8,85 (5-35,1) ng/mL, women have median vitamin D level 8,8 (5-35,1) ng/mL, and men have median 7,1 (5,4-34,8) ng/mL. There was no statistically significant difference between vitamin D levels which measured following days ($p=0,553$). There were no significant correlation between changes in CRP, procalcitonin, fluid balance, diuretic or inotropic therapy and daily vitamin D levels ($p>0,05$).

Conclusion: Repeated measurements of early vitamin D do not have significant differences. CRP, procalcitonin, albumin, inotropic or diuretic treatment, fluid balance do not effect early serum vitamin D levels in critical patients.

Key Words: Vitamin D, critical patient, sepsis, inflammation, immun system

8. KAYNAKLAR

1. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):26-34.
2. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004;13(9):1502-8.
3. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
4. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2009;27(10):1948-54.
5. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(6):2017-29.
6. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive care medicine*. 2010;36(9):1609-11.
7. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(1):18-28.
8. Holick MF, editor *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*. Mayo Clinic Proceedings; 2006: Elsevier.
9. Krishnan A, Ochola J, Mundy J, Jones M, Kruger P, Duncan E, et al. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care*. 2010;14(6):R216.
10. Amrein K, Schnedl C, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Correction of vitamin D deficiency in critically ill patients-VITdAL@ ICU study protocol of

a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. BMC endocrine disorders. 2012;12(1):27.

11. Souberbielle J-C, Body J-J, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. Autoimmunity reviews. 2010;9(11):709-15.
12. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Annals of the rheumatic diseases. 2007;66(9):1137-42.
13. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An Endocytic Pathway Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25-(OH) Vitamin D₃. Cell. 1999;96(4):507-15.
14. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in the human kidney. Journal of the American Society of Nephrology. 1999;10(12):2465-73.
15. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. Critical reviews in eukaryotic gene expression. 1992;2(1):65-109. PubMed PMID: 1543898.
16. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2012;38(1):1-11.
17. Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, DeLuca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995;92(13):6112-6.
18. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010;5(9):1717-22.
19. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(5):1305-15.

20. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in human health and disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3):316-21.
21. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
22. Ren S, Nguyen L, Wu S, Encinas C, Adams JS, Hewison M. Alternative Splicing of Vitamin D-24-Hydroxylase A novel mechanism for the regulation of extrarenal 1, 25-dihydroxyvitamin d synthesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(21):20604-11.
23. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010;21(6):375-84.
24. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1689S-96S.
25. Rachez C, Freedman LP. Mechanisms of gene regulation by vitamin D₃ receptor: a network of coactivator interactions. *Gene*. 2000;246(1):9-21.
26. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(4):1080S-6S.
27. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(2):381-400.
28. Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatologic therapy*. 2010;23(1):2-12.
29. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 6th ed* Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research. 2006;2006:106-14.

30. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81.
31. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1, 25-dihydroxyvitamin D. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(33):30337-50.
32. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology*. 1994;134(4):1602-10.
33. Clark SA, Stumpf WE, Sar M, DeLuca HF, Tanaka Y. Target cells for 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ in the pancreas. *Cell and tissue research*. 1980;209(3):515-20.
34. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, et al. Calbindin-D28k Controls [Ca²⁺] _i and Insulin Release evidence obtained from calbindin-d28k knockout mice and β cell lines. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(48):34343-9.
35. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K, Strynadka K, Christakos S. Expression of Calbindin-D28k in a Pancreatic Islet β -Cell Line Protects against Cytokine-Induced Apoptosis and Necrosis. *Endocrinology*. 2001;142(8):3649-55.
36. Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism—unique biological characteristics of FGF23. *Bone*. 2007;40(5):1190-5.
37. Provvedini D, Tsoukas C, Deftos L, Manolagas S. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221(4616):1181-3.
38. Rigby W, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *Journal of Clinical Investigation*. 1984;74(4):1451.
39. Adams JS, Sharma O, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *Journal of Clinical Investigation*. 1983;72(5):1856.

40. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002;181:71-8.
41. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
42. Oelzner P, Müller A, Deschner F, Hüller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcified tissue international*. 1998;62(3):193-8.
43. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007;449(7164):819-26.
44. Wang T-T, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *The Journal of Immunology*. 2004;173(5):2909-12.
45. Casteels K, Bouillon R, Waer M, Mathieu C. Immunomodulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 1995;4(4):313-8.
46. Lemire JM. Immunomodulatory actions of 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1995;53(1):599-602.
47. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃ and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(12):6800-5.
48. Borgogni E, Sarchielli E, Sottili M, Santarlasci V, Cosmi L, Gelmini S, et al. Elocalcitol inhibits inflammatory responses in human thyroid cells and T cells. *Endocrinology*. 2008;149(7):3626-34.
49. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*. 2001;15(14):2579-85.

50. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cellular immunology*. 2005;233(2):115-24.
51. Bikle dd, Pillai S. Vitamin D, Calcium, and Epidermal Differentiation*. *Endocrine reviews*. 1993;14(1):3-19.
52. Oda Y, Ishikawa MH, Hawker NP, Yun Q-C, Bikle DD. Differential role of two VDR coactivators, DRIP205 and SRC-3, in keratinocyte proliferation and differentiation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3):776-80.
53. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The Vitamin D Receptor and the Syndrome of Hereditary 1, 25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets 1. *Endocrine reviews*. 1999;20(2):156-88.
54. Kragballe K, Wildfang I. Calcipotriol (MC 903), a novel vitamin D3 analogue stimulates terminal differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. *Archives of dermatological research*. 1990;282(3):164-7.
55. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Current Medical Research and Opinion®*. 2007;24(1):139-49.
56. Garland C, Barrett-Connor E, Rossof A, Shekelle R, Criqui M, Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *The Lancet*. 1985;325(8424):307-9.
57. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Preventive medicine*. 1990;19(6):614-22.
58. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology*. 1981;108(3):1083-6.
59. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, Takeda M, Konno K, Yamazaki T, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(8):4990-4.

60. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):662-87.
61. Bouillon R, De Groot L, Jameson J. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. status: published. 2001.
62. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Research*. 1941;1(3):191-5.
63. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*. 1992;70(12):2861-9.
64. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(19):1466-74.
65. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes & Control*. 2000;11(9):847-52.
66. Martínez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Speizer FE, et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(19):1375-82.
67. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*. 2008;29(6):726-76.
68. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):E509-E13.
69. Frost H. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone*. 1997;20(5):385-91.
70. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *The Cochrane Library*. 2009.

71. Stockton K, Mengersen K, Paratz J, Kandiah D, Bennell K. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international*. 2011;22(3):859-71.
72. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clinical endocrinology*. 2011;75(5):575-84.
73. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(6):819-29.
74. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(110 (2)):229-38.
75. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(9):1515-22.
76. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *The Lancet*. 1998;352(9129):709-10.
77. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(1):105-12.
78. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*. 2008;149(2):558-64.
79. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *CHEST Journal*. 2005;128(6):3792-8.
80. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(7):699-704.

81. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(12):777-83.
82. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *Journal of the American college of nutrition*. 2003;22(2):142-6.
83. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3215-24.
84. Chapuy M-C, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International*. 1997;7(5):439-43.
85. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International*. 2005;16(7):713-6.
86. Aaron J, Stasiak L, Gallagher J, Longton E, Nicholson M, Anderson J, et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *The Lancet*. 1974;303(7851):229-33.
87. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(18):1912-4.
88. Mata-Granados J, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, Luque de Castro M, Pavón RG, Quesada Gómez J. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;121(1):452-5.
89. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(4):440-6.

90. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*. 2009;19(2):73-8.
91. Bikle dd, Gee e, Halloran B, Kowalski Ma, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the Free Fraction of 25-Hydroxyvitamin D in Serum and Its Regulation by Albumin and the Vitamin D-Binding Protein*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986;63(4):954-9.
92. Lee P, Nair P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? *Intensive care medicine*. 2009;35(12):2028-32.
93. Lowry SF, Goodgame J, Maher MM, Brennan MF. Parenteral vitamin requirements during intravenous feeding. *The American journal of clinical nutrition*. 1978;31(12):2149-58.
94. Bradley J, King R, Schorah C, Hill G. Vitamins in intravenous feeding: a study of watersoluble vitamins and folate in critically ill patients receiving intravenous nutrition. *British Journal of Surgery*. 1978;65(7):492-4.
95. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4623-32.
96. Kirkemo A, Burt M, Brennan M. Serum vitamin level maintenance in cancer patients on total parenteral nutrition. *The American journal of clinical nutrition*. 1982;35(5):1003-9.
97. 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):19.
98. Dahl B, Schiødt FV, Ott P, Wians F, Lee WM, Balko J, et al. Plasma concentration of Gc-globulin is associated with organ dysfunction and sepsis after injury. *Critical care medicine*. 2003;31(1):152-6.
99. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, Stjernström H, Wide L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *European journal of clinical investigation*. 1998;28:898-903.

100. Hästbacka J, Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2003;47(10):1264-9.
101. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4.
102. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Malone M, Brain C, et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart*. 2008;94(5):581-4.
103. Nierman DM, Mechanick JJ. Bone hyperresorption is prevalent in chronically critically ill patients. *CHEST Journal*. 1998;114(4):1122-8.
104. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Journal of cystic fibrosis*. 2007;6(6):403-10.
105. Asakura H, Aoshima K, Suga Y, Yamazaki M, Morishita E, Saito M, et al. Beneficial Effect of the Active Form of Vitamin D₃ against LPS-induced DIC but not against Tissue-factor-induced DIC in Rat Models. *thrombosis and haemostasis-stuttgart*. 2001;85(2):287-90.
106. Bukoski RD, Xue H. On the vascular inotropic action of 1, 25-(OH)₂ vitamin D₃. *American journal of hypertension*. 1993;6(5 Pt 1):388-96.
107. Khoo A-L, Chai LY, Koenen HJ, Kullberg B-J, Joosten I, van der Ven AJ, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ modulates cytokine production induced by *Candida albicans*: impact of seasonal variation of immune responses. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(1):122-30.
108. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Critical care medicine*. 2011;39(4):671.
109. White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2000;11(8):320-7.

110. Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M, et al. Cytokine-related genotypic differences in peak interleukin-6 blood levels of patients with SIRS and septic complications. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2005;59(5):1181-90.
111. Pettifor J, Daniels E, Feldman D. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. *Vitamin D*. 1997:645-62.
112. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062.
113. Pistolic J, Cosseau C, Li Y, Yu J, Filewod NC, Gellatly S, et al. Host defence peptide LL-37 induces IL-6 expression in human bronchial epithelial cells by activation of the NF- κ B signaling pathway. *Journal of innate immunity*. 2008;1(3):254-67.
114. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *The Lancet*. 2002;360(9328):219-23.
115. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle & nerve*. 2005;32(2):140-63.
116. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, et al. Critical illness polyneuropathy A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*. 1987;110(4):819-41.
117. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(3):208-11.
118. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;36(6):713-20.
119. Higgins DM, Wischmeyer PE, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;36(6):713-20.

120. Mata-Granados J, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, de Castro ML, Pavón RG, Gómez JQ. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;121(1):452-5.
121. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH, et al. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care*. 2011;15(2):R104.
122. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(1):66-7.
123. Horst RL, Hollis BW. Vitamin D assays and their clinical utility. *Vitamin D: Springer*; 1999. p. 239-71.
124. Arnson Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM*. 2012;105(7):633-9.
125. Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, Cooke NE, Pike JW. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. *Endocrinology*. 2008;149(7):3656-67.
126. Bikle D, Halloran B, Gee E, Ryzen E, Haddad J. Free 25-hydroxyvitamin D levels are normal in subjects with liver disease and reduced total 25-hydroxyvitamin D levels. *Journal of Clinical Investigation*. 1986;78(3):748.
127. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D: National Academies Press; 2011.
128. Kelly DG. Guidelines and available products for parenteral vitamins and trace elements. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2002;26(5 suppl):S34-S6.
129. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2007;167(16):1730-7.