



## Çocuklarda D Vitamini Eksikliği

### Vitamin D Deficiency in Children

Javidan Makhsudov<sup>1</sup>, Resul Yılmaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

#### ÖZ

D vitamini, kalsiyum-fosfat metabolizmasında kilit rol oynayan ve hedef etkilerini bağırsak, böbrekler ve kas-iskelet sisteminde gösteren bir prohormondur. Son yıllarda genetik, biyokimyasal, moleküler ve teknolojik gelişmeler sayesinde D vitamininin bağışıklık sistemi, epitelyal fonksiyon ve metabolik regülasyonda önemli bir görevi olduğu anlaşılmış, bu nedenle kritik veya kronik hastalıklarda D vitamin değerine odaklanan çalışmalar hız kazanmıştır. D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 20 ng/ mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 20 ile 29 ng/ mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey ve 150 ng/mL'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir. D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteomalazi klinik tablosuna neden olmaktadır. Bu derlemede; günümüzde çok yaygın çocuklardaki D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanması ve tedavi yönetimine güncel bir yaklaşım sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini, 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini, rikets.

#### ABSTRACT

Vitamin D is a prohormone that plays a key role in calcium-phosphate metabolism and shows its target effects in the intestine, kidneys and musculoskeletal system. In recent years, it was reported that Vitamin D deficiency and insufficiency are related with many chronic diseases such as widespread cancers, cardiovascular diseases, metabolic syndromes, infectious diseases and autoimmune diseases. Vitamin D deficiency is also a defined risk factor for osteoporosis, falls and fractures. Vitamin D deficiency is now recognized as a global epidemic. 25(OH) Vitamin D levels under 20 ng/mL is accepted as Vitamin D deficiency, levels between 20-29 ng/mL as insufficiency, over 30 ng/ mL as sufficient levels, and over 150 ng/mL as Vitamin D intoxication. Vitamin D deficiency leads to ricketts clinics in children and osteomalacia clinics in adults. In this review, we aimed to define Vitamin D deficiency and insufficiency which is currently widespread in children, and to provide a current approach to the treatment methods.

**Keywords:** Vitamin D, 25(OH) vitamin D, ricketts.

#### GİRİŞ

Çocuk yoğun bakım üniteleri (ÇYBÜ) bir veya birden fazla organ yetmezliğinden dolayı ya da geçirdikleri cerrahi uygulamalardan ötürü, yaşamsal bulguları tehdit altında olan hastaların bakım ve tedavilerinin yapıldığı kesintisiz hizmet veren ünitelerdir. Normal hastane bakımı ve tedavisinin yetersiz olduğu, organ sistem fonksiyonlarının kısmi yada tamamının kaybedildiği, ağır bir hastalık, zehirlenme, travma veya operasyon gibi nedenlerden dolayı mortalitesi yüksek olan hastalar yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardır (1).

D vitamini, kalsiyum-fosfat metabolizmasında kilit rol oynayan ve hedef etkilerini bağırsak, böbrekler ve kas-iskelet sisteminde gösteren bir prohormondur. Son yıllarda genetik, biyokimyasal, moleküler ve teknolojik gelişmeler sayesinde D vitamininin bağışıklık sistemi, epitelyal fonksiyon ve metabolik regülasyonda önemli bir görevi olduğu anlaşılmış, bu nedenle kritik veya kronik hastalıklarda D vitamin değerine odaklanan çalışmalar hız kazanmıştır (2-4).

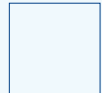
**Corresponding Author:** Javidan Makhsudov

**Address:** Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

**E-mail:** cavidan112@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 06.07.2020

**Kabul Tarihi/Accepted:** 21.07.2020



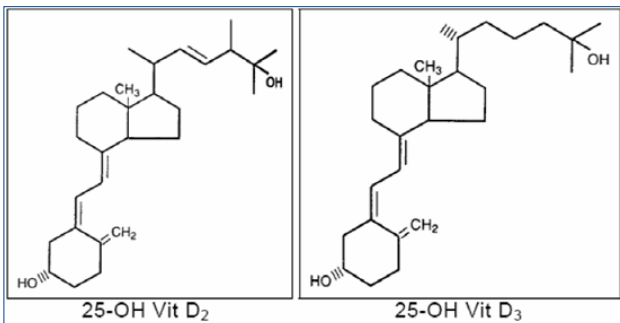
İnsan vücudundaki çoğu doku ve hücrelerde D vitamin reseptörünün (VDR) olduğu, D vitamininin 200'den fazla geni etkilediğinin ve immunmodulasyonda apoptozis, hücre proliferasyonu ve maturasyonu aşamalarında önemli işlevlerinin olması bilindikten sonra D vitamini eksikliği kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları, bozulmuş glukoz metabolizması ve immun disfonksiyonda bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. D vitamini yetersizliği ise bu fonksiyonlarda azalmaya sebep olup, mortalite ve morbiditenin artmasına sebep olabilir (5,6).

D vitamininin pleiotropik etkilerinin gerçekleştirilmesinde substrat olarak kullandığı 25(OH)Vit-D3 düzeyinin dolaşımında yeterli olması gerekmektedir. Kritik hastalık durumlarında yapılan çalışmaların çoğu düzey analizi şeklinde olduğu için, bu çalışmalarda bakılan 25(OH) Vit-D3 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (3,4,7). Lee, Braun ve Lucidarme yaptıkları çalışmada D vitamini yetersizliğini kötü prognozla ilişkilendirmişlerdir (8-10). Higgins ve arkadaşlarının Yetişkin Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) yaptıkları çalışmada hastalarda yatışlarının 3. ve 10. Günlerinde D vitamini düzeylerinde anlamlı derecede azalma saptamışlar (11).

Pediyatrik yaş grubunda yapılan çalışmaların yetersizliğinden dolayı yapacağımız bu çalışma ile çocuk yoğun bakım ünitesine yatan hastaların yatışının ilk günü bakılan serum vitamin-D düzeyi ile çocuk yoğun bakım ünitesinde mortalite ve yatış süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

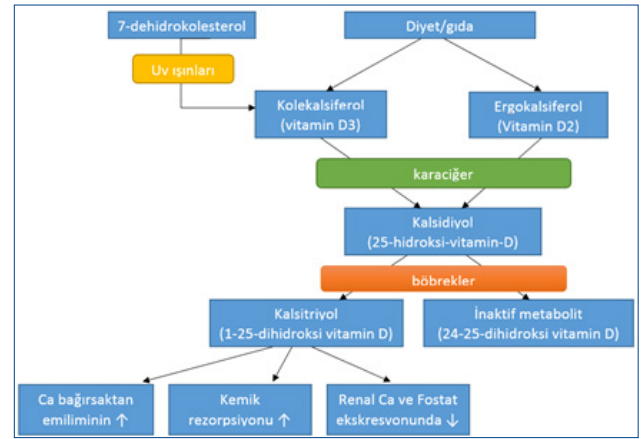
## VİTAMİN-D GENEL BİLGİLER

D vitamini yağda çözünen bir steroid yapıları hormon olup D2, D3 ve D4 vitaminlerine verilen ortak isimdir. Bunlarda D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) insan vücudu için en önemli olan formlarıdır. Ergokalsiferol diyet ile alınan bitkisel kökenli form olup, kolekalsiferol ise deride 7-dehidrokolesterolden (7-DHC) fotosentez ile sentezlenen formdur.



Şekil 2.4.1. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol.

Çok az sayıda besin D vitamini içerdiğinden dolayı, vücudumuzun ana doğal D vitamini kaynağı güneş ışınları (dalga boyu 290 ila 315 nm) tarafından derimizde sentezleniyor. Diyet ve güneş ışınları tarafından derimizde sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktiftir ve aktif metabolitlere dönüşmesi için vücudumuzda bir takım enzimatik yollardan geçmesi gerekir (Şekil 2). D vitamini karaciğerde enzimatik olarak D vitamininin ana dolaşım şekli olan 25-hidroksivitamin D (25-OH vit-D)'ye, daha sonra da böbreklerde D vitamininin aktif formu olan 1-25 dihidroksivitamin D'ye dönüştürülür.



Şekil 2.4.2. D vitamini metabolizması

D vitamini veya kalsiferol genel bir terimdir ve dört halkalı bir kolesterol omurgasına sahip olan bir grup lipitte çözünür bileşik anlamına gelir. 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)Vit-D3), D vitamini için ana dolaşım şeklidir. İki-üç haftalık bir yarı ömre sahiptir (22). Kemikte ve bağırsakta aktiviteye sahiptir, ancak etkisi D vitamininin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin gücünün %1'i kadardır. 1,25-dihidroksivitamin D3'ün yarı ömrü yaklaşık 4-6 saattir. 1,25-dihidroksivitamin D, hedef dokulardaki gen transkripsiyonunu hücre içi reseptörler denilen ve tüm çekirdekli hücrelerde evrensel olarak eksprese edilen tek bir D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla düzenler (23). Bu reseptör, sınıf II steroid hormon reseptörünün bir üyesidir ve retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakından ilişkilidir (24). En önemli biyolojik etkisi, enterosit farklılaşmasını ve kalsiyumun bağırsak emilimini teşvik etmektir. Diğer etkiler arasında bağırsak fosfat emiliminin daha az uyarılması, paratiroid bezinden paratiroid hormonunun (PTH) salınmasının doğrudan baskılanması, osteoblast fonksiyonunun düzenlenmesi ve PTH kaynaklı osteoklast aktivasyonuna ve kemik rezorpsiyonuna izin verilmesi sayılabilir.

D vitamini ve metabolitleri, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması ile yakından ilişkileri nedeniyle vücudumuzda önemli bir klinik role sahiptir. Günümüzde şiddetli D vitamini eksikliğinden dolayı raşitizm (çocuklar)

ve osteomalazi (çocuklar ve yetişkinler) gibi hastalıklara olağandışı düşük güneşe maruz kalan populasyonlar, malabsorbsiyon sendromlar dışında nadir görülür.

Düşük serum 25(OH)Vit-D3 ile ölçüldüğü gibi subklinik D vitamini eksikliği çok yaygındır. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırmasının (NHANES) 2005-2006 yıllarında yaptığı çalışmada yetişkin katılımcıların yüzde 41,6'sının ( $\geq 20$  yaş) 25(OH)Vit-D3 düzeyi 20 ng/mL'nin (50 nmol/L) altında olduğu saptandı. Bu derece D vitamini eksikliği, osteoporoz gelişimine ve yaşlı erişkinlerde artmış kemik kırıklarına sebep olabilir. D vitamini ayrıca diğer birçok hücrel işlevlerde de rol almaktadır.

### Vitamin D kaynakları

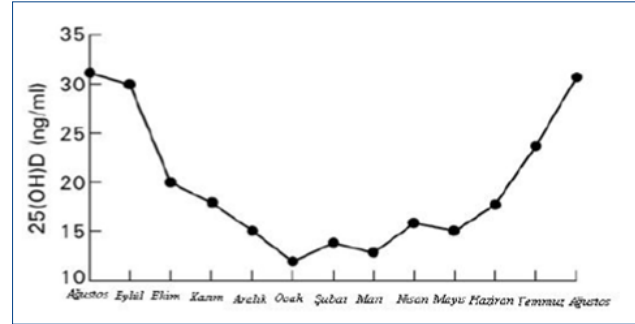
Normal koşullarda güneş ışınlarının etkisiyle insan vücudunda bulunan D vitamini %90-95'i sentez edilirken, %10 kadarı diyet (süt, yumurta, balık, hayvansal yağlar, sakatat vb.) ile alınabilmektedir. Bu da güneş ışığının D vitamini sentezinde temel kaynak olduğunu göstermektedir. Bu sentez mevsimler, hava kirliliği düzeyi, ülkenin bulunduğu enlem, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, giyinme tipi, deriye sürülen koruyucu kremler gibi faktörlere bağlıdır (25). Previtamin D3 (kolekalsiferol), güneş ışığında ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma sırasında 7-dehidrokolesterolden ciltte nonenzimatik olarak sentezlenir. Bu sayede kısa sürede güneş ışını ile cildimizden vitamin D sentezi yapılmaktadır. Cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalması, vitamin D toksitesine neden olmaz. Bunun sebebi ise ihtiyaç fazlası ürünlerin aktif olmayan metabolitlere (lumisterol, taşistrol, 5,6-transvitamin D ve suprasterol 1 ve 2) fotoçevrilmesi sayesinde sağlanmaktadır (3, 25). Ek olarak, güneş ışığı deride D3 vitamini üretimini azaltan melanin üretimine neden olur. Bebekler, engelliler ve 70 yaşından büyüklerin derileri de güneş ışınları ile D vitamini etkin bir şekilde dönüştüremez. Kuzey enlemlerinde özellikle kış aylarında D vitamini dönüştürmek için yeterli radyasyon yoktur.

D vitamini deriden sentezi için sınır değer olarak  $\text{cm}^2$  başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Ülkemiz 36-42 derece kuzey enlemleri arasında bol güneş alan bir alanda bulunduğu için yılın sadece dört ayı D vitamini üretimine yeterli olmayan güneş ışığı almaktadır. Diğer aylarda ise gelen güneş ışığı, D vitamini sentezi açısından yeterli olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, serum D vitamini ilkbahar ve kış aylarında daha düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir (26) (Şekil 2.5).

### Absorpsiyon

Diyetten edindiğimiz D vitamini ince bağırsakların iç yüzeyindeki misellere dahil edilir, enterositler tarafından absorbe edilir ve sonra şilomikronlara paketlenir. Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreas yetersizliği, kistik fibrozis, kısa bağırsak sendromu ve kolestatik karaciğer hastalığı gibi yağ emilim bozukluğu ile ilişkili

hastalıklarda yetersiz emilime bağlı düşük 25(OH)Vit-D3 seviyeleri görülebilir (2).

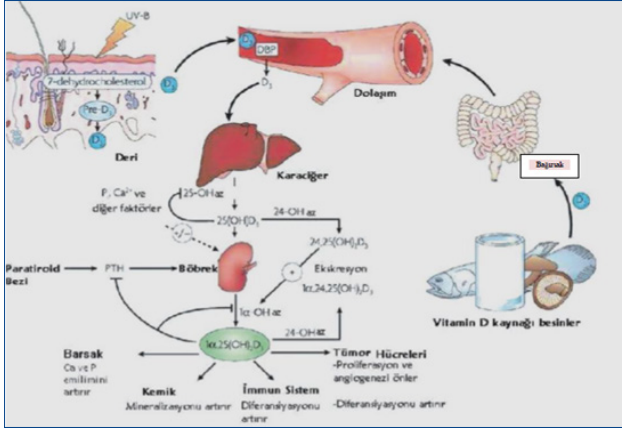


Şekil 2.5. Mevsimsel serum 25(OH)Vit-D3 seviyeleri (26).

### Metabolizm

Diyet ve ciltten sentezlenen D vitamini biyolojik olarak aktif değildir. Bu yüzden bunların karaciğerde ve böbrekte aktif metabolitlere enzimatik dönüşümü gerekmektedir (Şekil 4). Diyetteki D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein ile şilomikron ve lipoproteinlerle birlikte karaciğere geçer (2,27). Hepatik enzim 25-hidroksilaz, D vitamini molekülünün 25 pozisyonuna bir hidroksil grubu yerleştirir ve 25(OH)Vit-D3 oluşumuna neden olur (Şekil 1). 25(OH)Vit-D2, D vitamini bağlayıcı protein için 25(OH)Vit-D3'ten daha düşük bir afiniteye sahiptir. Bu nedenle, 25(OH)Vit-D2, 25(OH)Vit-D3'ten daha kısa bir yarı ömüre sahiptir ve D2 vitamini ile tedavi serum toplam 25(OH)Vit-D3 seviyelerini D3 vitamini kadar verimli bir şekilde arttırmazlar.

Karaciğer tarafından üretilen 25(OH)Vit-D2 ve D3 dolaşıma girer ve böbreğe gider, yine D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır. Bu protein D vitamini ve tüm metabolitlerini bağlayan tek bir bağlanma yerine sahiptir. Toplam dolaşımdaki bağlanma bölgelerinin sadece %3 ile %5'i normal olarak işgal edilir. Sonuç olarak, bu protein nefrotik sendromda olduğu gibi idrarda çok miktarda kayıp olmadıkça D vitamini metabolizmasında hız sınırlayıcı değildir (27). Renal tübülde salınan 25(OH)D - D vitamini bağlayıcı protein kompleksinin hücrelere girmesi, reseptör aracılı endositozla gerçekleştirilir. Tandemde çalışan en az iki protein bu sürece dahil olur: cubilin ve megalin. Renal proksimal tübülde ekspres edilen Cubilin ve megalin, hücre dışı ligandların alımını kolaylaştıran multiligand reseptörleridir. Bu proteinlerden herhangi birinin eksikliğinde deneysel modellerde idrarda 1,25-dihidroksivitamin D atılımı artar, 1,25-dihidroksivitamin D eksikliği ve kemik hastalığına neden olur (28). Renal tübül hücrelerde bağlayıcı proteinlerden 25(OH)Vit-D3 salınır. Renal tübül hücreler 25(OH)Vit-D3'ü hidroksilatlayabilen iki enzim, 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) ve 24-alfa-hidroksilaz (CYP24) içerir; bu enzimler sayesinde en aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D ve aktif olmayan bir metabolit olan 24,25-dihidroksivitamin D sentezlenir (Şekil 2.7.1) (29).



Şekil 2.7.1. D vitamini kaynakları ve metabolizması

Her iki enzim de P450 sisteminin üyesidir (30). D vitamini eksikliği bulunan hayvanlarda yapılan çalışmalar proksimal tübülün 1-alfa-hidroksilaz için önemli bir sentez bölgesi olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, normal insan böbreğindeki çalışmalar, distal nefronun D vitamini yeterliliği koşulları altında 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonunun baskın bölgesi olduğunu göstermektedir (5). 1-alfa-hidroksilaz enzimi ayrıca gastrointestinal sistem, deri, vaskülatür, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar dahil ekstrarenal bölgelerde de eksprese edilir (31). 1,25-dihidroksivitamin D'nin ekstrarenal sentezinin en çok bilinen tezahürü sarkoid gibi granümatöz hastalığı olan hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsüridir. Bu ortamda paratiroid hormonu (PTH), aktive edilmiş makrofajlarla 25 (OH) D3'den 1,25-dihidroksivitamin D3'ün bağımlı ekstrarenal üretimine bağlı olarak akciğer ve lenf düğümlerinde meydana gelir. Plazma 1,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonu hem 25 (OH) D'nin mevcudiyetinin hem de 1-alfa-hidroksilaz ve 24-alfa-hidroksilaz enzimlerinin aktivitelerinin bir fonksiyonudur. Renal 1-alfa-hidroksilaz enzimi öncelikle aşağıdaki faktörlerle düzenlenir (30,31):

- PTH
- Serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları
- Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)

Artmış PTH salgılanması (çoğunlukla plazma kalsiyum konsantrasyonundaki bir düşmeye bağlı olarak) ve hipofosfatemi 1-alfa-hidroksilaz enzimini uyarır ve 1,25 dihidroksivitamin D üretimini artırır (30). 1,25-dihidroksivitamin D ise, PTH'nin sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek, 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin negatif geri besleme düzenlemesini sağlar. 1,25-dihidroksivitamin D sentezi ayrıca hücre yüzeyindeki D vitamini reseptörleri (VDR'ler) tarafından module edilebilir. Bu reseptörlerin küçültülmesi, D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilmektedir. FGF23 renal proksimal tübül içindeki 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini sınırlandırarak ve aynı anda 24-alfa-hidroksilaz ekspresyonunu ve 24, 25-dihidroksivitamin D (inaktif bir metabolit) üretimini

artırarak 1,25-dihidroksivitamin D'nin renal üretimini inhibe eder (31). 1,25-dihidroksivitamin D bir fosfatürük hormon olan FGF23'ü uyarır ve bir geri besleme döngüsü oluşturur. Deneysel veriler FGF23'ün fosfat homeostazını koruyarak 1,25-dihidroksivitamin D tarafından indüklenen gastrointestinal fosfatın yeniden emilimini azalttığını göstermektedir (30). Her iki 1,25-dihidroksivitamin D3 ve 25 (OH) Vit D3, 24-hidroksilaz tarafından kısmen hidroksilasyon ile parçalanır (31). 24-hidroksilaz geninin aktivitesi 1,25-dihidroksivitamin D ile artar, bu nedenle kendi inaktivasyonunu artırır ve PTH ile azalır, böylece daha aktif hormonun oluşmasına izin verir (30,31).

### D vitamini düzeyini etkileyen faktörler

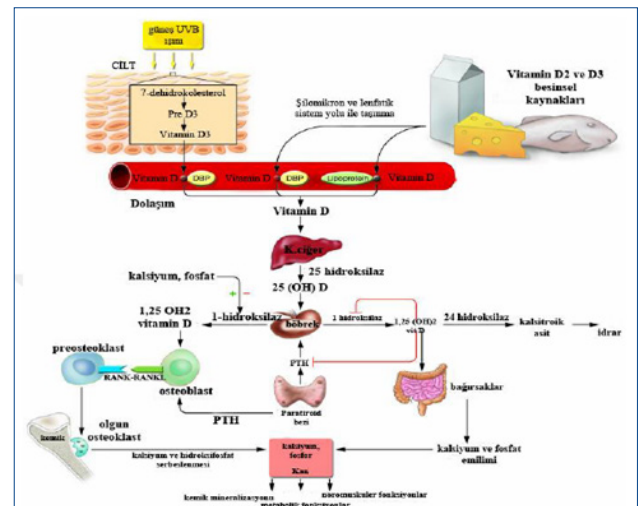
Vücutumuzdaki total D vitamini seviyesini derimizde güneş ışınları tarafından sentezlenen D3 ve besinlerle bağırsaklarımızdan emilen D2 vitaminleri oluşturmaktadır. D vitamini yetersiz sentezi, yetersiz alımı ya da yetersiz emilimi D vitamini düzeyini etkileyen başlıca faktörlerdir (32). Bunun dışında;

**Etnik ve genetik faktörler:** Dünya geneline baktığımızda tüm populasyonlarda D vitamini metabolizmasında ve fizyolojisindeki farklılıklar, değişik popülasyonların D vitamini ihtiyaçlarını farklı kılmaktadır.

**Yaş:** İnsan cildindeki 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu yaş ilerledikçe azalarak cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır.

**Cilt pigmentasyonu:** Ciltte bulunan ve cilde renginden sorumlu olan Melanin pigmenti, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınlarını absorbe ederek UVB fotonlarını kapmak için epidermal provitamin D3 ile yarışır. Bu yolla UVB fotonlarını emerek prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır. Melanin pigmentasyonu fazla zenciler gibi koyu cilt rengine sahip insanlarda cildin D vitamini sentezleme yeteneği azdır (33).

**Güneş koruyucular:** Cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte ciltteki D vitamini sentezini de olumsuz etkiler. (3).



Şekil 2.7.2. D vitamini metabolizması (3).

**Mevsimler, enlem ve günün bazı saatleri:** mevsimler ve coğrafi enlem farklılıkları ciltten sentezlenen D vitamini etkilemektedir. Bunun nedeni ise güneş ışınlarının farklı açılarla yeryüzüne düşmesine bağlı olarak ozon tabakasından farklı emilmesidir. Örnek olarak, eğer güneş ışınları oblik açı ile dünyaya gelirse daha az fotonlar dünyaya ulaşmaktadır. Mevsimler, günün bazı saatleri ve enlem oblik açısı etkileyen faktörler arasındadır. Ekvatora yakın olan bölgelerde ve enlemi 37° altında olan bölgelerde D vitamini daha fazla sentezlenmektedir. Sabah erken saatlerde ve öğleden sonra ışınların oblik açıyla gelmesi nedeniyle yazın bile D vitamini üretimi azdır. D vitamini sentezi için ideal saat aralığı 10.00-15.00 arası saatlerdir (33).

**Dışarıda geçirilen süre:** Cildin UVB ışınlarına maruz kalma süresi ve sıklığı D vitamini düzeyini belirleyen bir diğer temel faktördür. Ciltten yeterli D vitamini sentezi yapılması için saat 10.00-15.00 arasında 5-ile 30 dakika (mevsim, enlem ve cilt pigmentasyonuna bağlı olarak) güneşe maruz kalma tavsiye edilmektedir (33).

**Giyim:** Kapalı giyinen insanlarda UVB ışınlarının cilde ulaşması engellendiği için D vitamini sentezi azalır.

**Metabolik hastalıklar:** D vitamini metabolizmasını ve emilimini bozan karaciğer, pankreas, böbrek hastalıkları gibi bazı durumlar, sitokrom P-450 indüksiyonu yapan ilaçların kullanımı (fenitoin, fenobarbital) D vitamini sentezini azaltmaktadır (32,33).

**Obesite:** D vitamini yağ dokusunda depolanarak D vitamini eksikliği gelişebilir. Fiziksel aktivitenin düzensiz olduğu ya da fiziksel aktivitenin olmadığı bir yaşam şekli daha az güneş ışığına maruz kalmaya neden olur (34).

**Besinlerle yetersiz D vitamini alınması:** D vitamini besinlerde pek fazla bulunmaz ama en çok balık yağı, somon, uskumru, yumurta sarısı ve sakatatta bulunmaktadır.

**Hava kirliliği:** Hava kirliliği UVB fotonun emilebilen miktarını düşürerek ciltteki D vitamini sentezini azaltıp eksikliğe yol açabilir. Dalga boyları 320 nm'den az olan güneş ışınları pencere camından geçemediği için, cam arkasından güneşlenmeyle D vitamini sentezlenememektedir (3,33).

**Sosyoekonomik düzey:** Yapılan bazı araştırmalarda sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin çocuklarında D vitamini eksikliği daha sık görülmüştür. Ev içinde daha çok zaman geçirmek, kültürel nedenlerle çocukların ev dışına çıkarılmaması, evlerin balkonsuz olması ya da güneş ışınlarını engelleyen sık apartmanlı mahallelerde yaşamak insanların da güneşten yeterince faydalanamamalarına neden olmaktadır (35).

#### D vitamin desteği

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) vücuttaki D vitamini düzeyini yeterli sınırlarda tutabilmek için doğumdan itibaren tüm bebeklerle beraber çocuk ve ergenlerin 400

IU/gün D vitamini almasını önermektedir (36). Sadece anne sütü alan bebeklere D vitamini desteği verilmelidir, çünkü insan sütünün D vitamini içeriği düşüktür. Ayrıca, Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Topluluğu da sadece anne sütü ile beslenen bebekler için doğumdan itibaren başlayan 400 IU/gün D vitamini takviye yapılmasını önermektedir (32). Bebek formüllerinin çoğu, en az 400 IU/L D vitamini içerir, bu nedenle formülle beslenen bebeklere de günde en az 1000 mL tüketmedikleri sürece, bu hedefe ulaşmak için takviye D vitamini verilmesi gerekmektedir. Günde en az 1 litre D vitamini sütü tüketmeyen çocuklar için günde en az 400 IU D vitamini alımı önerilmektedir (32). Anne ve bebeklerin yeterli güneş ışığı görmesini sağlayarak kolay bir şekilde D vitamin eksikliği önlenir. Bebeklerde üzerinde sadece bez varken haftada 30 dakika, giyinikli halde haftada iki saat, gebe kadınlarda ise ellerinin ve yüzünün haftada üç kez günde 20 dakika güneş görmesi ciltten D vitamini sentezi için yeterli olduğu önerilmektedir.

D vitamini ihtiyacı bazı hastalık durumlarına ve kullanılan ilaçlara bağlı değişiklik gösterebilir. Örnek olarak, uzun süre glukokortikoid tedavisi gören hastalar daha yüksek D vitamini ve kalsiyum desteği alması gerekmektedir (37).

Türkiyede ise 2005 yılından itibaren Sağlık Bakanlığının başlatmış olduğu programa göre sağlık ocaklarında bütün bebeklere ücretsiz olarak D vitamini dağıtılması ve bebeklere 400 IU/gün D vitamini verilmesini öngören program uygulanmaktadır. D vitamini eksikliği hem bebeklik döneminde, hem de fizyolojik değişikliklerin olduğu geç çocukluk ve ergenlik dönemlerinde de görülebilir. Çocuk ve ergenlerin diyet alışkanlıklarına ait çalışmalara bakıldığında genel olarak alınan günlük D vitamininin 400 IU/güne ulaşmadığı görülmektedir. Bu nedenle AAP'nin 400 IU/gün D vitamini desteği verilmesi önerisi tüm hekimler tarafından dikkate alınmalıdır. Sonuç olarak sağlıklı bebek, çocuk ve ergenlerde D vitamini eksikliğini ve buna bağlı raşitizmi engellemek için en az 400 IU/gün D vitamini alımı gerekmektedir.

#### D vitamini seviyesi

Vücutumuzdaki D vitamini düzeyini belirlemek için serumdan bakılan 1,25(OH)2Vit-D3 ve 25(OH)Vit-D3 olmak üzere iki biyokimyasal parametre kullanılmaktadır. Bu parametrelerden 25(OH)Vit-D'nin yarılanma ömrü 20 gün kadar olup vücudun D vitamini havuzu hakkında bilgi vermektedir (2). 25(OH)Vit-D hem beslenmeyle alınan hem de deride sentezlenen D vitamini düzeyini yansıtmaktadır. D vitaminin biyolojik olarak en aktif şekli olan 1,25(OH)2Vit-D3'ün yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup plazmada 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Biyolojik aktif formun kan düzeyi 25(OH)Vit-D3'e göre 1000 kat daha düşük olması ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle D vitamini düzeyini değerlendirmek için ideal değildir (36).

Günümüzde serum 25(OH)-Vit-D3 değeri ölçümünde altın standart olarak Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (High-Performance Liquid Chromatography -HPLC) kullanılmaktadır (36).

Eğer hastada D vitamini eksikliği varsa buna bağlı olarak bağırsaklardan Ca emilimi azalacaktır ve doğal olarak iyonize Ca düzeyi de azalacaktır, bu da PTH sentezi ve salınımını artırarak böbreklerde 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit-D<sub>3</sub> yapımını artıracaktır. Böylece böbrekten Ca geri emilimi ve kemikten Ca mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit-D<sub>3</sub> seviyeleri normal ya da artmış görülebilmektedir. PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25(OH)Vit-D<sub>3</sub> düzeyine yeterli D vitamini düzeyi veya eşik değer denir. PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)Vit-D<sub>3</sub> konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir (38).

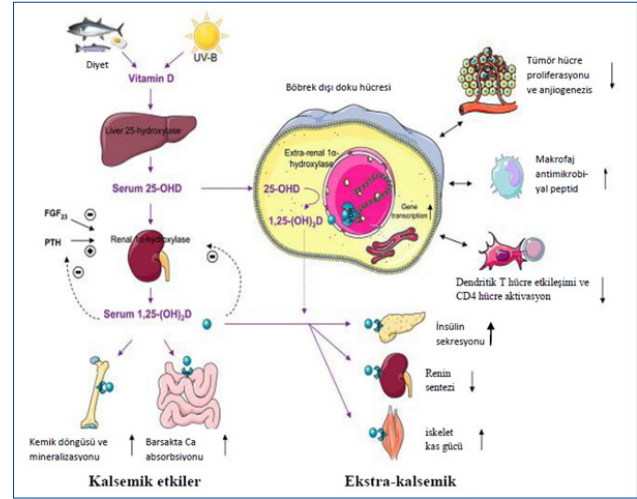
Raşitizm bulguları olmayan fakat 25(OH)Vit-D düzeyi düşük olan çocuklarda 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit-D<sub>3</sub> düzeyi ve PTH düzeyi yüksek ölçülebilmektedir. Çünkü çocuklarda 25(OH)Vit-D<sub>3</sub> düzeyinin 11 ng/ml'nin altına indiğinde organizmada PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit-D<sub>3</sub> düzeyinin yükseldiği görülmektedir. Henüz raşitizme ait klinik bulguların olmadığı ancak PTH'nin yükselmesine neden olan 25(OH)Vit-D<sub>3</sub> düşüklüğü (subklinik D vitamini yetersizliği) bu sebepten çok önemlidir. Raşitizm dışında bazı kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, Tip 1 DM ve osteoporoz gibi kronik hastalıklara karşı D vitamini koruyucu olduğu tespit edilmiştir (33,35).

Vitamin D için asıl hedef bağırsaktan Ca emilimini ve osteoklast aktivitesini artırmak olsa da bunlarla birlikte, meme dokusu, makrofajlar, beyin, kolon, prostat ve diğer bazı bölgelerde de işlevleri bulunmaktadır. Bu bölgelerde 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit-D<sub>3</sub> üretilerek, 200 kadar geni (kalbindin, osteokalsin, osteopontin, 24-hidroksilaz gibi) regüle ettiği, hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını kontrol ederek bu hücrelerde malign transformasyonu azalttığı düşünülmektedir (39).

Kemik dışı dokularda D vitamini eksikliğinin dilate kardiyomyopati, kemik iliği fibrozisi ve hipokrom mikrositer anemi veya pansitopeni yaptığı da bilinmektedir. D vitamini eksikliği ve demir eksikliği birlikteliği sık görülebilmektedir. D vitamini eksikliğiyle birlikte immün işlevlerde bozukluk, hücresel farklılaşma ve Tip1 DM görülebilmektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit-D<sub>3</sub> birçok hastalıklara (otoimmün ensefalomyelit, Tip1 DM ve multipl skleroz) karşı koruyucudur (64). D vitamini eksikliğinde hipertansiyon, infeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar da daha sık görülür. Obeziteyle birlikteliği sık görülmektedir ve bunun nedeni D vitamini yağ dokusunda birikerek dolaşımdaki miktarının azaldığı şeklinde olduğu düşünülmektedir (6).

Mevcut çalışmalara dayanılarak çocuk ve ergenlerde D vitamini durumunu tanımlamak açısından genel olarak şu değerler önerilmiştir (41-43);

- D vitamini yeterliliği: 25(OH)Vit-D  $\geq 30$  ng/ml ( $\geq 75$  nmol/L),
- D vitamini yetersizliği: 25(OH)Vit-D 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L),
- D vitamini eksikliği: 25(OH)Vit-D  $\leq 20$  ng/ml ( $\leq 50$  nmol/L)
- D vitamini intoksikasyonu:  $>150-200$  ng/ml olması kabul edilmektedir.



Şekil 2.10. Vitamin D fonksiyonlarının özeti

### D vitaminin kemik dokuya etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun %10-15'i, fosforun ise sadece %60'ı bağırsaklardan emilmektedir. D vitamini sayesinde Ca emilimi %30-40'a, P emilimi %80'e çıkmaktadır. D vitaminin kemik doku mineralizasyonunda direkt rol oynamadığı, serum Ca ve P düzeylerini artırarak kemik mineralizasyonunu ve gelişimini desteklediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (44).

Normal kemik döngüsünü devam ettirmek için 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit-D<sub>3</sub> osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını uyarır. Bu özellik 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit-D<sub>3</sub>'nin suprafizyolojik düzeyleriyle ilişkili normokalsemiyi sağlayan mekanizmalardan biridir. D vitamini eksikliğinde ortaya çıkan kemik bulgularının Ca ve fosfat takviyesi ile giderilebilir olması mineralizasyon için D vitaminin mutlak gerekmediğini düşündürse de, D vitamininin kemik hücrelerinin aktivitelerinin düzenlenmesinde direkt rol oynadığı bilinmektedir. Gen ablasyon modelleri kullanılarak hayvanlarda üzerinde yapılan deneylerde D vitamini eksikliğinin iskelet sistemi üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Osteoblastik aktivite için de osteoblastlarda sağlam bir D vitamini sinyalizasyon sistemi gerekmektedir (44).

Sonuç olarak, D vitaminin hem endokrin, hem de kemik yapımı ve yıkımında düzenleyici bir otokrin/parakrin rolünün var olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit-D<sub>3</sub>'ün osteoblastlarda gen transkripsiyonu, proliferasyonu, farklılaşmayı ve

mineralizasyonu düzenlediği bildirilmiştir. Bazı in vitro çalışmalarda ise büyüme plağı kondrositlerinin direkt ve kademeli olarak 1,25(OH)2Vit-D3 ve 24,25(OH)2Vit-D3'ye yanıt verdiği gösterilmiştir (45).

Yaşam boyunca, özellikle hızlı büyümenin olduğu bebeklik ve ergenlik dönemlerinde D vitamini eksikliğinin, buna bağlı olarak da Ca ve P eksikliğinin öncelikle büyüme plağı üzerine zararlı etkisi olmaktadır. Buna en güzel örnek olarak raşitizmi gösterebiliriz. Raşitizm büyüme çağındaki bir çocukta epifiz kemikleşme gerçekleşmeden önce D vitamini, kalsiyum ve fosfor eksikliğine bağlı epifiz plağındaki mineralizasyon bozukluğu ve iskelet deformasyonu ile kendini gösteren, kemik dokunun mineral içeriğinin azaldığı metabolik kemik hastalığıdır (46).

### **D vitamini bağışıklık sistemi üzerine etkileri**

Vücudumuzdaki immün sistem hücrelerinden aktive CD4+/CD8+, T lenfositler, B lenfositler, nötrofiller ve diğer antijen sunan hücreler VDR taşımaktadır. Makrofaj aktivasyonunda da D vitamini önemli bir aracı olduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki 25(OH)Vit-D3'ü aktif metabolit olan 1,25(OH)2Vit-D3'e çeviren 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi önemli bir immün modülatör olarak fonksiyon görmektedir. Aktif form olan 1,25(OH)2Vit-D3 monosit ve makrofajları aktive ederek tüberküloz etkeni olan Mycobacterium tuberculosis'in çoğalmasını engeller ve immün yanıtın yardımcı hücreleri arasındaki TH1'den TH2'ye dönüşümü sağlar (47).

Yapılan in-vitro çalışmalarda granülomatöz reaksiyonların düzenlenmesinde D vitamini ve metabolitlerinin önemli rolü olabileceğini ve alveollerdeki makrofajların aktivasyonu mikobakteri çoğalmasını engelleme yeteneğini artırır (47). D vitamini eksikliğinde Th-1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur, lökosit kemotaksisi etkilenerek enfeksiyonlara eğilim artar. D vitamini antimikrobiyal peptitler olan defensin, katelisin gibi reaktif oksijen ürünleri uyarır ve mikroorganizmaların ölümüne neden olurlar. Vitamin D ve makrofajlarda üretilen bir antimikrobiyal peptit olan katelisin yoğunluğunu kıyaslayan bir çalışmada D vitamini ve katelisin arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş ve D vitamini eksikliğinin makrofajların bakteriyosidal etkilerinde azalmaya neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Defensin ve katelisin gibi antimikrobik peptitlerin üretimindeki rolü sayesinde doğal immün yanıtı artırıcı etkisi vücudun enfeksiyonlara karşı direncini arttırmaktadır (48).

Adaptif bağışıklıkla ilişkisi araştırıldığında, D vitamini özellikle dendritik hücrelerin diferansiyasyonunu ve olgunlaşmasını inhibe ettiği MHC sınıf II ve kostimülasyon moleküllerinin (CD-40, CD-80, CD-86) ekspresyonunu azalttığı görülmüştür. Antijen sunan hücrelerin antijen sunum özelliğini ve T lenfosit uyarı kapasitesini azaltmaktadır. Ayrıca tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa),

İnterlökin-1, İnterlökin-6, İnterlökin-8, İnterlökin-12 ve interlökin-23 sekresyonunu azaltmakta ve interlökin-10 salınımını artırdığı bilinmektedir (49).

Braun ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yapmış olduğu bir çalışmada D vitamini eksik olan hastaların bakılan kan kültüründe üreme olma riski diğerlerinden daha yüksek bulunmuştur (10).

İlk defa 1941 yılında Apperly ve arkadaşları Kuzey Amerikada güneşe maruz kalmayla kansere bağlı ölümler arasında tersiyer bir ilişki olduğunu söylemiş, özellikle Kuzey Amerikada kansere bağlı ölümlerin Güney ve Batı Amerika bölgelerine göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğunu söylemiş ve cildin uzun süre güneşe maruz kalınmasının kansere bağlı ölümlerin sayısını azaltabileceğini söylemiştir (50). Ayrıca geçen yüzyılın başlarında kanser mortalitesinin ekvator dan uzaklaştıkça arttığı rapor edilmiştir .

D vitamini ile genetik polimorfizmlerin ilişkisine dayanan sekiz Mendel randomize çalışmasının yedisi genetik olarak düşük serum 25 (OH) Vit-D3 konsantrasyonları ile kanser insidansı arasında anlamlı bir ilişki göstermezken sadece bir çalışmada, genetik olarak düşük 25 (OH) Vit-D seviyeleri ile over kanseri riski arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda VDR genindeki polimorfizmler kanser riski ve kanser sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (51).

Hem epidemiyolojik çalışmalar, hem de prelinik in-vitro ve deney hayvanlarındaki çalışmalar D vitamini biyolojik aktif formu olan kalsitriolün hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda düzenleyici (tümör hücrelerinde büyümeyi durdurma ve diferansiyasyona yönlendirme şeklinde) etkileri yanında apoptozu uyarıcı olduğunu da göstermiştir. Bazı çalışmalarda ise D vitamini antiinflamatuar ve antiangiogenik etkilerinin olduğu ve tümör anjiyogenezini inhibe ederek tümör invazyonunu ve metastazını önlediği söylenmektedir (52).

Aktif D vitamini birçok malignitelere örneğin lösemi, kalın bağırsak, meme, prostat gibi dokuları içeren organlarda anti-neoplastik etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (53).

### **D vitamini diyabetle ilişkisi**

1980 yıllarında bazı hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda D vitamini eksikliğinin pankreastan insülin salgılanmasını baskıladığı gösterilmiştir. Böylelikle D vitamini endokrin pankreas fonksiyonu için önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Daha sonra pankreasın insülin sentezleyen beta hücrelerinde VDR ve DBP bulunduğu gösterilmiş ve D vitaminiyle diyabet arasındaki bağlantı pekiştirilmiştir. Bazı gözlemsel çalışmalarda 1,25(OH)2Vit-D3-ün pankreasta beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, zararlı immün hasardan koruduğu ve hedef hücrelerde (karaciğer, iskelet kasi ve adipoz doku) insülin duyarlılığını artırdığı konusunda farklı sonuçlar mevcuttur (54).

Tip 1 DM tanılı 720 çocuğun, diyabetsiz 2610 yaş grubundaki çocuklarla karşılaştırıldığı vaka kontrol çalışmasında, tip 1 DM ile D vitamini eksikliğine bağlı genetik polimorfizmler arasında ilişki olduğu söylenmektedir. Başta vaka kontrol çalışmaları olmak üzere birçok gözlem çalışması erken bebeklik döneminde D vitamini desteğinin ardından tip 1 DM riskini yaklaşık yüzde 30 azalttığını göstermiştir (55).

Hyponen ve arkadaşlarının çalışmasına göre 2000 IU/gün D vitamini desteği verilen süt çocuklarında Tip 1 DM gelişme riski önemli oranda azalmıştır. Stene ve arkadaşların yapmış olduğu iki çalışmada ise yaşamın ilk yılında D vitaminden zengin balık yağı desteğinin daha sonraki yıllarda Tip 1 DM gelişme riskinde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (56).

Tip 2 DM için en önemli risk faktörü obezite olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ise D vitamini eksikliğinin obeziteyle ilişkisinin sık olduğu bildirilmiştir. Tip 2 DM'nin başlangıç evresinde insülin direnci artar ve artan bu insülin direncini kırmak için insülin yapımı artırılarak kan şekeri dengede tutulmaya çalışılır. National Health and Nutrition Examination Survey'in geniş bir kesit çalışmasında serum 25(OH) Vit-D3 seviyesi ve insülin direnci arasındaki negatif korelasyonun olduğu tespit edilmiştir (57).

#### **D Vitamini ve cilt hastalıkları**

D vitamini otokrin ve parakrin etki ettiği tek organ cilttir. Bazı hastalara aktif D vitamini ve analogları verilerek vitiligo, morfea, egzema, psöriazis, gibi cilt hastalıkları tedavi edilmiştir. Aktif D vitamini yardımcı T hücreleri üzerinden enflamasyonu baskılayarak ve keratinositlerde proliferasyonu inhibe ederek bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir. D vitamini ayrıca UVB ışınlarının zararlı etkilerini engelleyerek bir antioksidan etki göstermektedir (58).

#### **D Vitamini ve kas hastalıkları**

D vitamini eksikliğinin (serum 25 OH Vit-D <12ng/ml) ciddi kas zafiyetine, özellikle proksimal kaslarda myopati ve ağrıya sebep olduğu ve D vitamin replasmanı ile bu semptomların düzeldiği bildirilmiştir. Kas tonusunda azalma, merdiven çıkmakta zorlanma ve şekil bozukluğu sık karşılaşılan klinik durumlardandır. En iyi kas fonksiyonları için ideal D vitamin düzeyinin 40ng/ml'den fazla olması gerektiği vurgulanmaktadır (59).

#### **D vitamini kalp hastalıkları ve hipertansiyonla ilişkisi**

Kalp kası hücrelerinde de VDR ekspresyonu bulunmaktadır. Kalbin kasılma fonksiyonunda D vitamini etkisinin olduğu düşünülmektedir. Hatta raşitizm hastalığına sekonder gelişen kardiyomiyopati hastanın postmortem değerlendirilmesinde sol ventrikülde hipertrofi, dilatasyon ve ciddi perikardiyal effüzyon tespit edilmiştir (60).

Kan basıncı düzenlenmesinde ana fonksiyon gören renin-anjiyotensin- aldosteron sisteminin (RAAS) regulasyonunda da D vitamini rolü olduğu söylenmektedir. D vitamini eksikliğinde RAAS upregülasyona uğrayıp, düz kas ve kalbin sol ventrikül hücrelerinde hipertrofiye yol açar. Dolaşımda 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit-D3 düzeyinin artmasıyla RAAS'da inhibisyon ve sistolik/diastolik kan basınçlarında azalma olduğu tespit edilmiştir (61).

D vitamini takviyesinden sonra kronik renal yetmezlikli hastalarda, erken dönem kalp hastalıklarında mortaliteyi azalttığına dair yayınlar mevcuttur. 12-19 yaş adolesanlar arasında yapılan bir çalışmada (NHANES) D vitamin düşüklüğünün hipertansiyon, yüksek kan şekeri ve metabolik sendrom ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Özellikle serum 25OH düzeyinin <20ng/ml in altına indiğinde koroner arter hastalıkları riskinin arttığı, D vitamini tedavisi ile de kardiyovasküler mortalite riskinin azaldığı gösterilmiştir. D vitamini antikoagulanları artırıp, prokoagulanları azalttığı bildirilmektedir. (62).

#### **D vitamini romatolojik hastalıklarla ilişkisi**

Romatolojik hastalıkların fizyopatolojisi genellikle otoimmün hastalıklar grubunda incelenmesine rağmen genetik ve çevresel faktörlerin de bu grup hastalıkların gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. D vitamini eksikliği bu çevresel faktörlerdendir (63).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliğiyle romatoid artrit arasında ilişkiyi olduğunu göstermektedir. D vitamini takviyesiyle romatoid artrit gelişiminin azalacağı sonucuna varılmıştır. Romatoid artritli hastalarda serum 25-OH Vit-D ve 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit-D3 düzeylerinin düşük bulunmasının sebebinin hastalardaki fiziksel yetersizliğe bağlı olabileceği de düşünülmüştür (63).

D vitamin eksikliğinin sistemik lupus eritematozus (SLE) patogenezi ve otoantikör üretiminde önemli bir rolü vardır. D vitamini eksikliği olan SLE hastalarında serum interferon alfa aktivitesi yüksek saptanmış olması hastalık aktivitesi ve serum D vitamini düzeyi arasında ters bir orantı olduğu sonucunu göstermektedir (64).

#### **D vitamini enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkisi**

Son yıllarda D vitamini ve sentezini sağlayan güneş ışığının enfeksiyon hastalıklarından koruduğuna ve hatta tedavi ettiğine dair çalışmaların sayısı artmıştır. Genellikle D vitamini düşüklüğü olanların daha fazla solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri tespit edilmiştir (65). Hatta kış aylarında solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık görülmesini D vitamini düzeylerinin bu mevsimlerde düşük düzeyde olması ile ilişkilendiren uzmanlar da vardır. Kapalı yerlerde çalışan insanlarda ise mevsimsel fark olmaksızın D vitamini düzeyleri düşük olduğundan bu kişiler hem yazın hem de kışın sık enfeksiyon geçirmektedirler (65). Bir çalışmada, Dr. Rehman sık enfeksiyon geçiren 3-12 yaşlarındaki 27 çocuğa 6 hafta boyunca haftada bir kere 60.000 IU D vitamini vermiş,



birkaç hafta sonra kontrol grubunda enfeksiyonlar tekrarlarlarken D vitamini verilen çalışma grubunda altı ay boyunca enfeksiyon olmadığını tespit etmiştir (66). D vitamininin viral/gribal enfeksiyon geçirme sıklığıyla da ilişkili olduğu ve daha düşük serum değerlerinde viral/gribal enfeksiyonların arttığı da bildirilmektedir. 2008-2009 kış aylarında yapılan bir çalışmada 8-15 yaş çocuklar arasında, 167 çocuğa 1200 IU/gün D vitamini, 167 çocuğa ise üç ay boyunca sadece plasebo verilmiştir. D vitamini almayan grupta İnfluenza A %18,6 saptanırken, D vitamini alan grupta oran %10,8 olarak saptanmıştır (67).

Tüberkülozlu hastalarda D vitamini değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük düzeylerde olduğu, bu sebepten D vitamini eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu ve D vitaminin tüberküloz tedavisinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (68). Yapılan in vitro çalışmalarda D vitamini ve metabolitlerinin granümatöz reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü olabileceğini ve alveolar makrofajları aktive ederek mikobakterilerin çoğalmasını engelleyebildikleri söylenmektedir (69).

1948-2009 yılları arasında solunum yolu enfeksiyonları, tüberküloz ve grip ile D vitamini arasındaki ilişkiler üzerine yapılan 13 çift kör plasebo kontrollü çalışmanın çoğunda D vitamini alan gruplarda daha çabuk iyileşme gözlenmiştir (70).

Watanabe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun bakım hastalarında, inflamasyon belirteçleri olan C-Reaktif Protein, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  ve Interleukin-6 düzeylerinin yoğun bakımda kalış süresince arttığı saptanmıştır. Yoğun bakımda uzun süre yatan hastalara yapılan 500 IU/gün D vitamini takviyesiyle C-Reaktif Protein'in %40, IL-6'nın ise %60 oranında azaldığı bildirilmiştir (71).

### D vitaminin mortaliteyle ilişkisi

ÇYBÜ'de hastalarda D vitamini eksikliğinin mortaliteyle ilişkisini inceleyen Van den Berghe ve arkadaşlarının çalışmasında ölen hastaların serum 25 OH Vit-D3 ve 1,25-(OH) $_2$  Vit-D3 düzeyleri diğer yaşayan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (72).

McKinney ve arkadaşlarının çalışmalarında da benzer bir şekilde, yoğun bakımda ölen hastalarda D vitamini değerinin diğer hastalara göre iki kat daha düşük olduğunu yayınlamışlardır (73).

Lee ve arkadaşlarının çalışmalarına göre ise D vitamini düşüklüğü olan yoğun bakım hastalarının mortalite skorunun D vitamini normal ve üstünde olan hastalara göre üç kat daha yüksek olduğunu saptamıştır (8).

Matthews ve arkadaşları yoğun bakım hastalarında uyguladığı prospektif bir çalışmada hastaları D vitamini düzeylerine göre ağır/orta ve hafif/normal eksiklik olarak iki gruba ayırmışlar. Bu gruplar arasında ağır/orta düzeyde eksiklik olan gruptaki mortalite daha yüksek saptanmıştır, diğer gruptaysa ölen hasta olmamıştır (74).

Higgins ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise D vitamini düzeyi ile mortalite ilişkisi gösterilememiştir (75).

Prospektif yapılan bir çalışmada Madden ve arkadaşları çocuk yoğun bakımda yatan 511 hastanın D vitamini düşüklüğünün yüksek mortalite skorlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (43).

Rippel ve arkadaşlarının 316 çocuk yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada ise D vitamini eksikliği ve mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (41).

Şimdiye kadar yapılan bütün çalışmalarda D vitamini eksikliği ve mortalite ilişkisinin kesinliğini kanıtlanamasa da, pleiotropik etkileri göz önünde bulundurulduğunda D vitamini eksikliğinin morbiditeye katkı sağladığı, hastanın klinik durumunu kötüleştirebileceği, D vitamini takviyesinin ise bu durumu tersine çevirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (8).

### Çocuk yoğun bakımdaki hastalarda D vitamini eksikliğinin önemi

National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2004 yılları arasında toplumdaki D vitamin düzeyinin %20 oranında azaldığı sonucuna varmış ve bu durumu güneş ışığına maruz kalmadaki azalmaya bağlamıştır (76). Bu sonucu göz önünde bulundurduğumuzda hastaneye yatan hastalarda da D vitamini düzeyinin düşük çıkması sürpriz olmayacaktır. Bu sebepten pek çok kez hastaneye yatış öyküleri bulunan çocuk hastaların da güneş ışığına daha az maruz kalıp D vitamini düzeyi düşük olabilir. Bazı hastaların bakıma muhtaç olmaları ve buna bağlı bakımlarındaki bazı eksiklikler (yeterli güneş görememeleri, normal besinlerde D vitamini azlığı) D vitamini düzeylerindeki azalmanın nedenlerindedir (8).

Antimikrobiyal aktivite, immünmodülasyon ve kardiyoprotektif etkileri göz önüne alındığında D vitamini eksikliğinin ÇYBÜ'deki hastalarda komorbiditeye bariz katkı sağlaması kanıtlanmıştır (8,77).

Yoğun bakımda yatan hastalarda metabolizmanın büyük ölçüde değiştiği göz önünde bulundurduğumuzda, eksiklik ve yetersizliğin alt sınır değerlerinin yoğun bakımda yatan hastalara uygulanabilirliği tartışmalıdır. Bu nedenle ÇYBÜ'de yatan hastalarda yeterliliği gösteren uygun D vitamini düzeyini araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (8,9).

ÇYBÜ'deki hastaların D vitamini düzeyiyle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda saptanan ortalama serum 25-OH Vit-D seviyeleri 17,2-26 ng/ml arasındadır ki, bu da yetersizlik/eksiklik düzeyindedir (41-43).

ÇYBÜ'de hastaların D vitamini eksikliğine neden olabilecek bir diğer faktör de D vitamini transport proteinlerinin azalmasıdır. Dolaşımdaki 25-OH Vit-D'nin majör taşıyıcısı DBP'dir ki, bu proteinin ÇYBÜ'deki hastalarda konsantrasyonunun yaklaşık %30 oranında azaldığı tespit edilmiştir (49). Ayrıca D vitamini metabolitlerinin böbrek tübülüslerinden geri emilmesi için de DBP'ye



ihtiyaç duyar ve bu sebepten düşük DBP düzeyleri D vitamininin renal kaybına neden olabilmektedir (8). DBP bir  $\alpha$ -1 globulin proteindir, dolaşımda düzeyinin azalma sebebi ve mekanizması henüz bilinmemektedir. Bazı verilere göre organ disfonksiyonu ve travma düşük  $\alpha$ -1 globulin seviyelerine sebep olabilmektedir (8).

ÇYBÜ'deki hastalarda kalsiyum, parathormon ve D vitamini düzeylerini inceleyen çalışmalarda ortaya atılan bir diğer hipotez de akut hastalıklarda dokuların D vitamin ihtiyacının artmış olabileceğidir. Toplumdaki bireylerle yapılan çalışmalarda ise D vitamini eksikliğinde sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak serum 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit-D<sub>3</sub> düzeylerinin normal aralıkta kaldığı saptanmıştır (78). D vitamini eksikliği olan ÇYBÜ'deki hastaların 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit-D<sub>3</sub> düzeylerinin ise topluma göre yaklaşık %50 daha düşük olduğu gözlenmiştir (79). Her iki gruptaki benzer serum 25-OH vit-D<sub>3</sub> değerleri ile 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit-D<sub>3</sub> değerlerini karşılaştırdığımızda, ÇYBÜ'deki hastalarda serum 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit-D<sub>3</sub> düzeylerinin daha düşük olması saptanmıştır ki, bu da artmış doku gereksinimine ikincil olarak 25-OH Vit-D<sub>3</sub>'ün dokularda substrat olarak kullanılıp doku düzeyinde 25-OH Vit-D<sub>3</sub>'ten 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit-D<sub>3</sub>'e dönüşümün artması ile açıklanabilir (8).

**Tablo-2'de** D vitamininin sağlıklı olarak değerlendirilen toplum bireylerinde bilinen fonksiyonları baz alınarak eksikliğinin ÇYBÜ'deki hastalarda yol açabileceği sonuçlar listelenmiştir. Buraya kadar özetlersek eğer, D vitamini eksikliğinin toplumdaki mortaliteye ve morbiditeye etkilerine bakıldığında ÇYBÜ'deki hastalarda bu durumun daha ciddi sonuçlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (8).

**Tablo 2.21.** D vitamininin toplumda bilinen etkileri ve ÇYBÜ'deki hastalarda eksikliğinin olası sonuçları (8).

D vitamininin bilinen sonuçları	Toplumda bilinen etkileri	ÇYBÜ'deki hastalarda potansiyel göstergeler
Kardiyak fonksiyon	Miyokart infarktı, kalp yetmezliği	Kardiyojenik şok
Endotelial fonksiyon	Ateroskleroz, hipertansiyon	Bozulmuş mikrodolaşım, organ yetmezliği
Nöronal/kognitif fonksiyon	İnme, Alzheimer hastalığı, diyabetik nöropati	Koma, yavaş nörolojik iyileşme, kritik hastalık polinöropatisi
Glikoz metabolizması	Diyabet	Hiperglisemi
Kalsiyum metabolizması	Osteomalazi, osteoporoz	Hiperkalsemi
Mukozal bariyer fonksiyonu	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Mukozit, bağırsak mikrobiyaya translokasyonu
Doğal bağışıklık	Tüberküloz	Nosokomiyal enfeksiyonlar, sepsis, septik şok
Kazanılmış bağışıklık	Otoimmün hastalıklar, neoplazmlar	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
Akciğer fonksiyonu	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Akut akciğer hasarı, solunum yetmezliği
Kas fonksiyonu	Miyopati, miyalji	Kritik hastalık miyopatisi
Sonuç	Artmış mortalite	Çoklu organ yetmezliği ve artmış mortalite

## ETHICAL DECLARATIONS

**Status of Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** This study was supported by Selçuk University Research Fund (Project Number: 2018/18102040).

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

## KAYNAKLAR

- Kendirli T, Yıldızdaş D, Karaböcüoğlu M. Çocuk yoğun bakım birimleri için kılavuz: çocuk acil tıp ve yoğun bakım derneği önerileri, Turk Pediatri Ars . 2006; 41(3): 139-145.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014; 21(3):319-29.
- Veronikis AJ, Cevik MB, Allen RH, et al. Evaluation of a Ultraviolet B Light Emitting Diode (LED) for Producing Vitamin D(3) in Human Skin. Anticancer Res. 2020;40(2):719-722.
- Baggerly CA, Cuomo RE, French CB, et al. Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health. J Am Coll Nutr.2015;34(4):359-65.
- Gawlik A, Gepstein V, Rozen N, et al. Duodenal Expression of 25 HydroxyvitaminD3-1 $\alpha$ -hydroxylase Is Higher in Adolescents Than in Children and Adults. J ClinEndocrinol Metab. 2015;100(10):3668-75.
- Carlberg C. Endocrine functions of vitamin D. Mol Cell Endocrinol. 2017; 453:1-2.
- Erushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. J Am Acad Dermatol 2010; 62:929.e1.
- Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25(5): 769-781.
- Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, et al. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. Intensive Care Med 2010 ;36(9): 1609-1611.
- Braun A, Chang D, Mahadevappa K, et al. Association of low serum 25- hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. Crit Care Med 2011; 39(4): 671-677.
- Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, et al. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012; 36(6): 713-720.
- Dicarlo N, Frankel LR. Scoring Systems and Predictors of Mortality. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed, W.B. Saunders Co, Philadelphia,2004:277-9.
- Marcin J, Pollack MM. Review of the methodologies and applications of scoring systems in neonatal and pediatric intensive care. Pediatr Crit Care Med 2000;20-7.
- Frankel LR. Scoring Systems and Predictors of Mortality. Nelson Textbook of Pediatrics. 11h ed, W.B. Saunders Co, Philadelphia,2004:268-9.
- Ballufi A, Kassam-Adams N, Kazak A. Traumatic stres in parents of children admitted to the pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2004;5: 547-53.
- Foster K, Mitchell R, Young A, et al. Resilience-promoting factors for parents of severely injured children during the acute hospitalisation period: A qualitative inquiry. Injury. 2019; 50(5):1075-1081.
- Zhang L, Huang H, Cheng Y, et al. Predictive value of four pediatric scores of critical illness and mortality on evaluating mortality risk in pediatric critical patients. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2018; 30(1):51-56.
- Neugebauer E, Bouillon B, Bullinger M, et al. Quality of life after multiple trauma, summary and recommendations of the consensus conference. Restor Neurol Neurosci 2002;20:161-7.



19. T. Kendirli, D. Yıldızdaş, M. Karaböcüoğlu, Çocuk yoğun bakım birimleri için kılavuz: çocuk acil tıp ve yoğun bakım merkezi önerileri, *Türk Pediatri Ars* . 2006.
20. Pollock E, Ford-Jones EL, Corey M, et al. Use of the pediatric Risk of Mortality score to predict nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1991;19:160-5.
21. Gonçalves JP, Severo M, Rocha C, et al. Performance of PRISM III and PELOD-2 scores in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2015 ;174(10):1305-10.
22. Del Valle, HB, Yaktine, AL, Taylor, CL, & Ross, AC. (Eds.). (2011). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press.
23. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992; 2:65-109.
24. Jones G. The discovery and synthesis of the nutritional factor vitamin D. *Int J Paleopathol*. 2018 ;23:96-99.
25. Hochberg Z, Hochberg I. Evolutionary Perspective in Rickets and Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:306.
26. Değişli CM. 2010. Kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda verilen D vitamini tedavisinin dolaşımdaki hsp-90 ve ck-18 düzeyleri üzerine etkisi. Selçuk Üniversitesi, doktora tezi, Konya.
27. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:243-53.
28. Chapron BD, Chapron A, Phillips B, et al. Reevaluating the role of megalin in renal vitamin D homeostasis using a human cell-derived microphysiological system. *ALTEX*. 2018;35(4):504-515.
29. Tieu EW, Li W, Chen J, et al. Metabolism of 20-hydroxyvitamin D3 and 20,23-dihydroxyvitamin D3 by rat and human CYP24A1. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 ;149:153-65.
30. Lu X, Chen Z, Mylarapu N, et al. Effects of 1,25 and 24,25 Vitamin D on Corneal Epithelial Proliferation, Migration and Vitamin D Metabolizing and Catabolizing Enzymes. *Sci Rep*. 2017 ;7(1):16951.
31. Andrukhova O, Bayer J, Schüller C, et al. Klotho Lacks an FGF23-Independent Role in Mineral Homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2017 ;32(10):2049-2061.
32. Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, et al. Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J*. 2018 ;65(6):593-599.
33. Öhlund I, Lind T, Hernell O, et al. Increased vitamin D intake differentiated according to skin color is needed to meet requirements in young Swedish children during winter: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2017 ;106(1):105-112.
34. Obbarius A, Berger H, Stengel A, et al. Short-term UVB irradiation significantly increases vitamin D serum concentration in obese patients: a clinical pilot study. *Endocrine*. 2017 ;56(1):186-195.
35. Chuang LH, Tung YC, Liu SY, et al. Nutritional rickets in Taiwanese children: Experiences at a single center. *J Formos Med Assoc*. 2018 ;117(7):583-587.
36. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:147.
37. Amy L. Skversky, Juhi Kumar, et al. Melamed *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 96(12): 3838-3845.
38. Black LJ, Jacoby P, Nowson CA, et al. Predictors of Vitamin D-Containing Supplement Use in the Australian Population and Associations between Dose and Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *Nutrients*. 2016 ;8(6)
39. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligand. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-687.
40. Jones G, Strugnell S, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Revs* 1998; 78: 1193-8.
41. Rippel C, South M, Butt WW, et al. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med* (2012); 38:2055-2062.
42. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, et al. Canadian Critical Care Trials Group: The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 2012;130:429-436.
43. Madden K, Feldman HA, Smith EM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics* 2012;130:421-428.
44. Wu J, Zhang Q, Qian S, et al. Effects of deficiency of active vitamin D on bone marrow ablation of femur in mice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 ;33(1):109-117.
45. Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitaminD3. *Bone* 2007;40:1517-1528.
46. Workineh M, Mathewos B, Moges B, et al. Vitamin D deficiency among newly diagnosed tuberculosis patients and their household contacts: a comparative cross-sectional study. *Arch Public Health*. 2017;75:25.
47. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:476-478.
48. Michelino DR, Malaguarnera M, Nicoletti F, et al. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *The Journal of Cells Molecules System and Technologies. Immunology*. 2011;134(2):123-139.
49. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, et al. Alterations in vitamin D status and antimicrobial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009; 7: 28.
50. Bläuer M, Sand J, Laukkarinen J. Physiological and clinically attainable concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppress proliferation and extracellular matrix protein expression in mouse pancreatic stellate cells. *Pancreatol*. 2015(4):366-71.
51. Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y, et al. Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016; 45:1619.
52. Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM, et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017; 116:1092.
53. Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the development as an agent for cancer prevention and therapy. *The Cancer J* 2010;161-169.
54. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39:419-446.
55. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93:512.
56. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(3):185- 197.
57. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2813-2818.
58. Holick MF. Vitamin D: extraskelletal health. *Endocrinology and metabolism clinic of north America*. 2010;39(2):381-400.
59. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and Muscle Function. *Osteoporos Int*. 2002;13(3):187-94.
60. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life threatening infant heart failure. *Heart* 2008; 94(5): 581-584.
61. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1): 39-48.
62. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):558-64.
63. Merlini LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(1): 72-77.
64. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(9): 1569-1574.
65. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3): 714-717.
66. Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994; 40(1): 58.
67. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5): 1255-1260.
68. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37(1): 113-119.
69. Luong K, Nguyen LT. Impact of vitamin D in the treatment of tuberculosis. *Am J Med Sci* 2011; 341(6): 493-498.
70. Chesney RW. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *J Pediatr* 2010; 156(5): 698-703.



71. Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, et al. Cytokine-related genotypic differences in peak interleukin-6 blood levels of patients with SIRS and septic complications. *J Trauma* 2005; 9(5): 1181-9.
72. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, et al. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4623-4632.
73. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, et al. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12(3): 208-211.
74. Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, et al. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg* 2012; 204(1): 37-43.
75. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, et al. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36(6): 713-720.
76. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(6): 1519-527.
77. Amrein K, Venkatesh B. Vitamin D and the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15(2): 88-93.
78. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22(11): 1668-1671.
79. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, et al. 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. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010 Jul; 121(1-2): 452-455