



Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Edilen Yaşlı Hastaların D-Vitamini Düzeylerinin Prognoz Üzerine Etkisi

The Effect of Vitamin-D Levels on Prognosis of Elderly Patients Treated In Intensive Care Unit

İ Hülya Yiğit Özay¹, İbrahim Mungan², İ Güneş Çobanoğlu Ercan³, İ Sema Turan²,
İ Banu Eler Çevik⁴

¹SBÜ Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²SBÜ Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ilgın Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya, Türkiye

⁴SBÜ Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Abstract

Aim: 50-60% of elderly population in the world has vitamin D deficiency. In critically ill patients, the prevalence of vitamin D deficiency (25 (OH) D <20 ng/ml) exceeds 70%. The aim of this study was to compare the prognosis of patients over 65 years of age with and without vitamin D supplementation in the Intensive Care Unit (ICU).

Material and Method: The records of patients who were followed-up and treated in our hospital between November 2014 and April 2015 were retrospectively reviewed. The patients were grouped as enteral-fed with vitamin D supplementation (20 patients, Group D) and enterally fed without vitamin D supplementation (20 patients, Group K). Vitamin D, albumin, prealbumin, total lymphocyte, CRP levels and triceps muscle thickness were measured during the admission to intensive care unit (T1), on days 7 (T2) and 15 (T3).

Results: The two groups were similar in terms of demographic data. There was no statistically significant difference between Group D and Group K in terms of vitamin D levels, albumin-prealbumin levels, infection rates, duration of mechanical ventilation, intensive care unit stay and mortality in T1, T2 and T3 times, while total lymphocyte levels ($p<0,05$) in T1 and T2 were statistically significant in vitamin D group. When vitamin D and other variables were evaluated at time T3, a statistically significant relationship was observed with APACHE II values, MV day, T3 albumin, T3 prealbumin and T3 total protein.

Conclusion: In our study, a significant difference was observed between the vitamin D supplementation group and the group which was not given. In our opinion, the result of this study will be a guide to prospective randomized trials involving more patients.

Keywords: Vitamin D, elderly patient, intensive care unit

Öz

Amaç: Dünyada yaşlı nüfusun %50-60'ında vitamin D eksikliği vardır. Kritik hastalarda ise vitamin D eksikliğinin (25 (OH) D<20ng/ml) prevalansı %70'i aşmaktadır. Bu çalışmada Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde takip ve tedavi edilen 65 yaş üstü; vitamin D verilen ve verilmeyen hastaların prognoz açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2014-Nisan 2015 tarihleri arası hastanemiz YBÜ 'de takip ve tedavi edilen hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Enteral beslenen ve vitamin D desteği alan 20 hasta (Grup D), enteral beslenen ancak vitamin D desteği almayan 20 hasta (Grup K) arasında yoğun bakıma kabul sırasında (T1), 7. (T2) ve 15. (T3) günlerde ölçülen vitamin D, albumin, prealbumin, total lenfosit, CRP düzeyleri ve triceps kas kalınlığı açısından fark olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: İki grup demografik veriler açısından benzerdi. Grup D ile Grup K arasında T1,T2 ve T3 zamanlarında vitamin D düzeyleri, albuminprealbumin düzeyleri, enfeksiyon oranları, mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakım yatış günü ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken T1 ve T2 zamanında total lenfosit (TLS) düzeyleri ($p<0,05$) vitamin D grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Hastaların sadece T3 zamanında vitamin D ve diğer değişkenler ele alındığında ise APACHE II değerleri, MV gün, T3 albumin, T3 prealbumin ve T3 total proteinle istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda vitamin D verilen grupla verilmeyen grup arasında bazı değişkenlerde anlamlı fark gözlenmesi, prospektif ve daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar açısından yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, yaşlı hasta, yoğun bakım



GİRİŞ

Günümüzde, ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yoğun bakımlarda tedavi edilen yaşlı hastaların oranı da artmıştır. Literatürde yoğun bakıma yatan hastaların %42-52'sini yaşlı hastaların oluşturduğu bildirilmektedir.^[1] Genellikle yoğun bakıma yatış nedenlerini, altta yatan kronik hastalıklarının akut alevlenmeleri veya birçok organ sistemini ilgilendiren bilişsel bozukluk, düşme, inkontinans, görme ya da işitme kaybı, baş dönmesi, düşük vücut kitle indeksi gibi sorunlar oluşturmaktadır. Bu sebeplerden dolayı yoğun bakımdaki yaşlı hastalar oldukça karmaşık ve ayrıcalıklı bir hasta grubunu oluşturmaktadır.^[2,3]

Son yıllarda yapılan çalışmalarla vitamin D eksikliğinin ya da yetersizliğinin yaşlı hastalarda birçok organ sistemini ilgilendiren sorunlara sebep olabileceği gözlemlenmiştir.^[4] Vitamin D'nin normal kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemesi yanında vücudumuzda hemen her hücrede vitamin D reseptörlerinin tespiti; immun modülasyon etkisi, hipertansiyon, diyabet, KOAH, demans gibi kronik hastalıklarla ilişkilendirilmesi vitamin D'nin farklı etkilerini yeniden tartışmaya açmıştır.^[2,5-7] Literatürde düşük vitamin D düzeyleri; yoğun bakımda uzun yatış süreleri, yüksek enfeksiyon oranları ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.^[8,9]

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitemizde tedavi edilen 65 yaş üstü; D vitamini verilen ve verilmeyen hastaların prognoz açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda hastanemiz etik kurul onayı alınarak Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinikleri yoğun bakım ünitelerinde Kasım 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen 341 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

Enteral beslenme yanında vitamin D verilen 65 yaş ve üzeri olan 33 olgu tespit edildi. D vitamini düzeyleri bilinmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Yoğun bakıma kabulde (T1), birinci haftada (T2) ve ikinci haftada (T3) vitamin D düzeyleri ölçülmüş 20 hasta saptandı. Kontrol grubu olarak vitamin D verilmeyen ancak yoğun bakıma kabulünde ve tedavileri süresince vitamin D düzeyi bakılmış 20 hasta sırasıyla protokol defterinden kayıt edildi. Enteral beslenen (20-25kcal/gün) ve vitamin D (1000 IU/gün) desteği alan 20 hastaya vitamin D grubu (Grup D), enteral beslenen (20-25kcal/gün) ancak vitamin D desteği almayan 20 hastaya kontrol grubu (Grup K) denildi. Hastaların demografik özellikleri, yatış endikasyonları ve yandaş hastalıkları, yoğun bakıma kabulde Glaskow koma skoru (GKS) ve APACHE II skoru, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı, yoğun bakım yatış süreleri, T1, T2 ve T3 zamanlarında vitamin D, albümin, prealbümin, total lenfosit sayısı, total protein düzeyi, triceps çevresi, CRP, enfeksiyon ve mortalite oranları incelenerek kayıt edildi.

Retrospektif olarak toplanan çalışma verileri Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) programında kayıt altına alındı. Verilerin istatistik analizinde SPSS (SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, IBM Corp., Armonk, NY) programı kullanıldı. Verilerin tanımlanmasında sürekli değişkenler için ortalama (ort) ve \pm standart sapma (SS), kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım olup olmadığı değerlendirildi. Dağılım normal olmadığından ve normal dağılıma dönüştürülemediğinden ikili grup karşılaştırmaları için nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca T3 değerlerine anlamlı ilişki açısından spearman rho testi uygulandı. Sonuçların değerlendirilmesinde %95 güven aralığında (GA) p < 0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Dünyada yaşlı nüfusun %50-60'ında vitamin D eksikliği vardır. Kritik hastalarda ise vitamin D eksikliğinin (25 (OH) D < 20ng/ml) prevalansı %70'i aşmaktadır.^[8,10,11] Vitamin D'nin kemik üzerine etkilerinden başka kardiyovasküler, immun sistem ve inflamatuvar sistem üzerine olan etkilerinin ortaya çıkmasıyla kritik hastalardaki rolü daha dikkat çekici olmuştur.^[12,13] Buradan yola çıkarak değerlendirdiğimiz 65 yaş üstü 40 hastanın yoğun bakıma kabulünde %95.13'ünde ciddi vitamin D eksikliği (25 (OH) D < 10ng/ml), %4.87'inde vitamin D eksikliği (10ng/ml < 25 (OH) D < 20ng/ml) saptandı. Olguların %42,5'i erkek, % 57,5'i kadın, ortalama yaş 76.98 (61-95) idi. Hastalar gruplara ayrıldığında Grup D'nin %35'i erkek, %65'i kadın ortalama yaş 76.15, Grup K'nin %50'si erkek, % 50'si kadın ortalama yaş 77.80 yıl saptandı. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p > 0,05) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Yaş ve cinsiyete göre hasta dağılımı

	D vit	kontrol	p
Cinsiyet-erkek %	%35	%50	0,34
Yaş(ortalama)	76,15	77,80	0,22

Yoğun bakıma yatış endikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. En sık yatış nedenleri pnömoni (%37.5), KOAH (%22.5) ve serebrovasküler olay (%17.5); yandaş hastalıkları ise hipertansiyon (%67.5), Alzheimer (%32.5) ve diyabet (%20) idi (**Tablo 2-3**).

Tablo 2. Yatış endikasyonlarına göre hasta dağılımı

Tanı	n	%
Akut böbrek yetmezliği	1	2,5
Femur fraktürü	6	15
KOAH	9	22,5
KKY	1	2,5
SVO	7	17,5
Pnömoni	15	37,5
Anafilaksi	1	2,5

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, SVO: Serebro-vasküler olay

Tablo 3. Yandaş hastalıklara göre hasta dağılımı

Komorbidite	N	%
Alzheimer-demans	13	32,5
Hipertansiyon	27	67,5
AstımKOAHA	5	12,5
DM	8	20
Post CPR	1	2,5
Meme kanseri	1	2,5
KAH	1	2,5
KKY	2	5

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **DM:** Diabetes mellitus, **CPR:** Kardiyopulmoner resusitasyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KKY:** Konjestif kalp yetmezliği

Hastaların yoğun bakım takip ve tedavileri sırasında vitamin D grubunda %9.65, kontrol grubunda %8.70 oranında mekanik ventilatör desteğine ihtiyacı oldu. Yoğun bakım yatış süreleri sırasıyla 20.95 ve 23.05 gün bulundu. Hastaların yoğun bakım yatışlarındaki hastalık şiddet skorları -apache 2 ve gks ile değerlendirilmiştir hastane sonuçları (outcome) her iki grupta karşılaştırıldığında istatistiki olarak belirgin fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) Mortalitemorbidite skoru açısından karşılaştırıldığında, GKS ve APACHE II değerleri benzerlik göstermekte idi (**Tablo 4**).

Tablo 4. Vitamin D ve kontrol grubundaki hastaların hastalık şiddet skorları ve hastane sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup D	Grup K	p
GKS	8,10	9,75	0,134
APACHE II	17,85	17,10	0,42
Mekanik ventilasyon süresi(gün)	9,65	8,70	0,978
Yoğun bakım kalış	20,95	23,05	0,184
Mortalite(%)	4(%20)	3(%15)	0,68

GKS: Glaskov koma skoru, **APACHE II:** Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesi

Grup D ile Grup K arasında T1, T2 ve T3 yatış günlerindeki vitamin D, albümin, prealbümin, total lenfosit sayısı, total protein düzeyi, triceps çevresi, CRP, enfeksiyon oranları karşılaştırıldığında; T1 ve T2 zamanında total lenfosit (TLS) düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiki olarak belirgin fark gözlemlendi ($p=0.002$ ve $p=0.021$). Diğer veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (**Tablo 5**).

Hastaların sadece T3 vitamin D ve diğer değişkenler değerleri ele alındığında yapılan korrelasyon incelemesinde (spearman rho testi ile) ise APACHE II değerleri, MV gün, T3 albümin, T3 prealbümin ve T3 total proteinle istatistiki olarak anlamlı ilişki gözlemlendi.

Tablo 5. Vitamin D ve kontrol grubundaki hastaların yoğun bakıma kabulünde ve belirlenen diğer zaman dilimlerinde bakılan laboratuvar ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması.

	Grup D	Grup K	p
T1 vitamin D	4,395000	4,045000	0,935
T2 vitamin D	3,9765	3,7150	0,704
T3 vitamin D	3,516500	4,065000	0,989
T1 albümin	2,435000	2,600000	0,444
T2 albümin	2,275000	2,375000	0,817
T3 albümin	2,325000	2,190000	0,66
T1 prealbümin	8,010000	8,450000	0,383
T2 prealbümin	7,4500	7,6500	0,934
T3 prealbümin	8,300	6,725	0,211
T1 total lenfosit	,980000	,680000	0,002
T2 total lenfosit	1,065000	,710000	0,021
T3 total lenfosit	1,060000	,835000	0,13
T1 triceps	26,840	26,730	0,871
T2 triceps	26,600	26,215	0,694
T3 triceps	26,620	25,970	0,440
T1 CRP	124,675000	124,230000	0,695
T2 CRP	111,325000	147,525000	0,675
T3 CRP	88,510000	122,230000	0,317
T1 total protein	5,755000	5,360000	0,377
T2 total protein	5,405000	5,115000	0,370
T3 total protein	5,540000	5,035000	0,267
T1 enfeksiyon	0	0	1
T2 enfeksiyon	4-%20	1-%5	0,157
T3 enfeksiyon	2-%10	3-%15	0,637

T1: yoğun bakıma kabul zamanı, **T2:** yoğun bakıma kabulünün 7. günü, **T3:** yoğun bakıma kabulünün 15.günü, **CRP:** C reaktif protein

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, yoğun bakımda vitamin D verilen ve verilmeyen geriatrik hastaların prognozunu değerlendirmeyi amaçladık. Yapılan prospektif çalışmaların büyük çoğunluğu vitamin D eksikliğinin, mortaliteyi önemli derecede arttırdığını göstermektedir.^[14,15] Biz kritik yaşlı hastaların yoğun bakıma kabulünde %100 oranında vitamin D eksikliği saptadık. Aynı zamanda vitamin D'nin antimikrobial ve immunomodülatör etkilerinin de olduğu ifade edilmektedir.^[16,17] Dolayısıyla yoğun bakımlarda kritik yaşlı hastalarda vitamin D düzeylerinin takibinin ve tedavisinin önemli olduğuna inanmaktayız.

Geriatrik hastalarda vitamin D eksikliğinin başlıca nedenlerini, daha az gün ışığına maruz kalmaları, giyim tarzları, daha koyu cilt rengine sahip olmaları ve ciltlerinin vitamin D sentez yeteneğini kaybetmesi oluşturmaktadır.^[18] Rastgele kontrollü çalışmalarda, kritik hastalara vitamin D takviyesinin mortaliteyi azalttığı ifade edilmektedir.^[19,20] Vitamin D takviyesi için, literatürde vitamin D dozları ve hedef seviyeleri hala tartışmalıdır.^[21-23] Kuzey Avrupa ülkelerinde genel popülasyonun; beslenme, belli oranda güneşe maruz kalma ve günde 800 IU vitamin D almaları önerilmekte ve 20 ng/ml altındaki vitamin D değerlerinin önemli sağlık sorunu oluşturacağı ifade edilmektedir.^[24] Bu yüzden biz olgularımızın yeterli vitamin D düzeylerini sağlayabilmek için günde 1000

IU vitamin D takviyesi yaptık. Ancak onbeş günlük tedavi sonunda vitamin D düzeylerinde anlamlı bir artış saptamadık. Bunun nedeninin takip süresinin kısa olması ve kısıtlı hasta sayısı olduğunu düşünüyoruz.

Vitamin D'nin en önemli etkilerinden biri de kemik mineralizasyonu için yeterli kalsiyum düzeyini sağlamak ve böylece raşitizm ve osteomalaziyi önlemektir.^[2,5,25]

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde vitamin D desteğinin kemik kırıklarını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir.^[26] Kemik kırıklarını önlemek için günlük yaklaşık 800-2000 IU vitamin D dozunun yeterli olduğu gösterilmiştir.^[26,27] Bizim olgularımızın da altısı femur fraktürü nedeniyle takip ediliyordu. Hastalarımızın bir çoğunda vitamin D eksikliğinin ilişkili bulunduğu.^[6,7] Hipertansiyon, diyabet, KOAH gibi komorbiditeler de mevcuttu.

Literatürde vitamin D eksikliğinin mekanik ventilatör ihtiyacını, yoğun bakım kalış süresini ve mortaliteyi arttırdığına dair veriler vardır.^[8,9] Aksine VITdAL-ICU çalışmasında yüksek doz vitamin D kullanımı plasebo ile karşılaştırılmış hastane yatış süresi, hastane mortalitesi ve 6 aylık mortaliteyi azaltmadığı saptanmıştır.^[28] Bizim çalışmamızda ise, grup D'de hastaların ortalama MV süresi daha uzun bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bunu grup K'daki hastaların yoğun bakıma kabulünde klinik durumlarının daha iyi olmasına bağladık. Grup D'de yoğun bakım kalış süresi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha kısa idi. Mortalite açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Atalan ve arkadaşlarının yoğun bakım girişindeki vitaminin D düzeylerinin mortalite ile ilişkisini değerlendirdikleri bir çalışmada, düşük serum vitamin D düzeylerinin yalnızca APACHE II skorunun artmasıyla ilişkili olabileceğini ve YBÜ girişindeki en kötü klinik durumdan sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir.^[29] Biz de mortalite-morbidite skoru açısından değerlendirdiğimizde kontrol grubunda GKS ve APACHE II değerleri daha iyi olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sadece T3 zamanında vitamin D ve diğer değişkenlere uygulanan korelasyon testinde APACHE II değerleri, MV gün, T3 albümin, T3 prealbümin ve T3 total proteinle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Yine Grup D ve grup K, T1 ve T2 zamanında total lenfosit (TLS) düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin fark gözlemlendi ($p<0,05$). Verilerimiz vitamin D'nin akut faz reaksiyonu, antiinflamatuvar ve immunomodülatör etkilerini destekler niteliktedir.^[16,17]

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda vitamin D verilen grupla verilmeyen grup arasında bazı değişkenlerde anlamlı fark gözlenmesi, prospektif ve daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar açısından yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada 2020 öncesi veriler kullanılmış ve araştırma 2020 öncesinde sonuçlanmıştır. 3 Kasım 2015 tarihli 28617 sayılı olarak resmi gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik'e göre

"Retrospektif çalışmalar yönetmeliğinin kapsamı dışındadır (madde 2-(2))"maddesi gereği etik kurul onayı alınmamıştır. Bu çalışma Kişisel Verilerin Korunması Kanununa uygun şekilde hasta verileri anonim hale getirilerek ve İyi Klinik Uygulamalar ve Helsinki Deklarasyonunun 2013 Brezilya güncellemesine uygun olarak hazırlanmıştır.

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

Kısıtlılıklar: Çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının az olması, süre olarak hasta yatış süreleri kısa olması nedeniyle kısa izlem süresi mevcuttu.

KAYNAKLAR

1. Marik PE. Management of the critically ill geriatric patient. *Cri Care Med* 2006; 34: 176-82.
2. Holick MF. Vitamin D: a D-light fulhealth perspective. *Nutr Rev* 2008;66:182-94.
3. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrom at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57:298-305.
4. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D Deficiency in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1912-1914 April 30, 2009 DOI: 10.1056/NEJMc08099967. authors.NEJM.org
5. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 76-89.
6. de Haan K, Groeneveld AB, de Geus HR, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18: 660.
7. Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Can Respir J* 2009;16:75-80.
8. Sadeq A. Quraishi, Edward A. Bittner, Livnat Blum. Prospective Study of Vitamin D Status at Initiation of Care in Critically Ill Surgical Patient sand Risk of 90-Day Mortality. *Crit. Caremed.* 2014 Jun;42 (6):1365-1371.
9. Kvaran RB, Sigurdsson MI, Skarphedinsdottir SJ, Sigurdsson GH. Severe vitamin D deficiency is common in critically ill patients at a high northern latitude. 2016 Oct;60 (9):1289-96. doi: 10.1111/ aas.12748. Epub 2016 Jun 12.
10. Arnson Y, Gringuaz I, Itzhaky D, Amithal H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM* 2012;105:633-9
11. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011;15:R292.
12. Ünal T, Özkan B, Çayır A, ve ark. Serum 25 (OH) D vitamin düşüklüğü çocukluk çağı pnömonileri için bir risk faktörü müdür? *Dicle Tıp Dergisi* 2012;39:531535.
13. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney International Supplements* 2011;1:111-115.

14. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 97: 782-793, 2013.
15. Gröber U, Reichrath J, Holick MF. Live longer with vitamin D? *Nutrients* 7:1871-1880, 2015.
16. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Vitamin D and Immunomodulation: Is It Time to Change the Reference Values? *Ann Clin Lab Sci.* 2017 Aug;47(4):508-510.
17. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Sep 15;453:52-67. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.018. Epub 2017 Apr 28.
18. Gürbüz P, Yetiş G. Yaşlılarda D Vitamini Eksikliği. İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, ISSN:2147-7892, Cilt 5, Sayı 2 (2017).
19. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
20. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007470.
21. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 53-58, 2011.
22. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 1146-1152, 2012.
23. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 62: 1079-1089, 2008.
24. Pilz S, Gröbler M, Gaksch M, et al. Vitamin D and Mortality. *Anticancer Res.* 2016 Mar;36(3):1379-87.
25. Wu H, Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Orthopade.* 2017 Sep;46(9):729-736. doi: 10.1007/s00132017-3446-y.
26. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 367: 40-49, 2012.
27. Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):935-945. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.005. Epub 2017 Sep 29.
28. Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1520-30.
29. Atalan HK, Güçyetmez B. Serum Vitamin D Level at ICU Admission and Mortality. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45: 193-6 DOI: 10.5152/TJAR.2017.60234