



DERLEME/REVIEW

Pediyatrik Kalp Cerrahisinde D Vitamini Eksikliği

Vitamin D Deficiency in Pediatric Cardiac Surgery

Feride Karacaer¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ABSTRACT

Vitamin D is an important hormone for the proper functioning of multiple organ systems. Vitamin D deficiency is common in children with congenital heart disease, and an acute decrease in serum vitamin D levels is observed as a result of cardiopulmonary bypass. Lower vitamin D levels constitute a potential risk factor associated with prolonged mechanical ventilation and longer length of stay hospital and intensive care unit in critically ill children. In addition, lower postoperative vitamin D levels increase the requirement of inotropic support. Observed associations between postoperative levels, cardiovascular dysfunction and clinical course suggest that perioperative optimization of vitamin D status could improve outcome.

Keywords: Vitamin D, congenital heart disease, cardiopulmonary bypass

ÖZET

D vitamini, çoklu organ sistemlerinin düzgün çalışması için önemli bir hormondur. Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliği sık görülmekte ve kardiyopulmoner baypas uygulaması serum D vitamini düzeylerinde akut düşüşle sonuçlanmaktadır. Düşük D vitamini seviyeleri, kritik hastalarda uzamış mekanik ventilasyon ve hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresinde uzama ile ilişkili potansiyel bir risk faktörüdür. Ayrıca postoperatif düşük D vitamini seviyeleri inotropik destek gereksinimini arttırmaktadır. Postoperatif D vitamini eksikliği, kardiyovasküler disfonksiyon ve klinik seyir arasında gözlenen ilişkiler, D vitamini düzeylerinin perioperatif optimizasyonunun hasta sonuçlarını iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, konjenital kalp hastalığı, kardiyopulmoner baypas

Giriş

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), genel popülasyonda yaklaşık 1/100 oranındaki prevalansı ile, sık görülen bir klinik tablodur¹. Bu hastaların önemli bir kısmı, yaşamları boyunca bir veya daha fazla kardiyak operasyon geçirmekte ve postoperatif dönemde sistemik inflamatuvar yanıt, miyokard disfonksiyonu, çoklu organ yetmezliği, elektrolit bozuklukları, aritmi, enfeksiyon, endokrin bozukluklar gibi komplikasyonlar yaşamaktadır²⁻⁴. Postoperatif komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemeye yönelik girişimler, yüksek riskli bir hasta grubunu oluşturan bu çocuklarda iyileşmeyi hızlandırabilir, hastanede yatış süresini kısaltabilir ve kronik morbiditeyi azaltabilir.

D vitamininin, sağlıklı bireylerde metabolizma ve homeostazdaki rolü iyi bilinmektedir, ancak günümüzde akut ve kritik hastalıkların seyri ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişki artan bir ilgi ile araştırılmaktadır⁵. D vitamininin temel metabolik işlevi, kalsiyum ve fosfat homeostazını sağlamaktır ve bağırsak, böbrek ve kemik olmak üzere üç ana hedef dokuya etki eder. Bununla birlikte, farklı temel hücresel süreçlerde modülatör olarak görev yapmakta ve hücre çoğalmasında, olgunlaşmasında ve ölümünde önemli rol oynamaktadır⁵⁻⁷. Vücuttaki hemen her dokunun, 1,25(OH)₂D₃ için sitozolik reseptörlere sahip olduğu ve bu reseptörler aracılığı ile D vitamini ve aktif metabolitlerinin elektrolit dengesi, kardiyovasküler sistem ve bağışıklık sisteminde farklı işlevleri olduğu gösterilmiştir⁸. Ayrıca yaklaşık 1250 kadar genin doğrudan veya dolaylı olarak 1,25(OH)₂D tarafından düzenlendiği tahmin edilmektedir⁹. Dolayısıyla, D vitamini eksikliği kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları, kas zayıflığı, glukoz metabolizması, immün disfonksiyon ve endotel disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır^{8,10,11}.



Son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin, açık kalp ameliyatı geçiren çocuklarda erken postoperatif dönemde oldukça yaygın bir sorun olduğu saptanmıştır¹². Ayrıca D vitamini eksikliği olan çocuklarda, inotropik ajan gereksiniminde artış ve endotrakeal entübasyon süresinde uzama olduğu gösterilmiştir^{13,14}. Bu derlemede, mevcut bilgiler kılavuzluğunda, D vitamini eksikliğinin ve tedavisinin KKH nedeniyle opere edilen çocuklardaki etkileri incelenecektir.

D Vitaminine Genel Bakış

Kalsiferoller, "D vitaminleri" olarak da bilinen, yağda çözünen bir sekosteroid grubudur. D vitamininin iki ana formu, vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3'tür [1,25(OH)₂D₃, kolekalsiferol, kalsitriol]. D2 vitamini bitkiler ve mantarlar tarafından sentezlenirken 1,25(OH)₂D₃ insanlarda ve omurgalı hayvanların çoğunda sentezlenmektedir. 1,25(OH)₂D₃'ün sentezi, epidermiste keratinositlerde endojen olarak bulunan 7-dehidroksikolesterol'ün ciltteki fotosentez sırasında ultraviyole B (UVB) ışığı tarafından pre-vitamin D3'e dönüştürülmesi ile başlar. Biyolojik olarak aktif forma ulaşmak için, pre-vitamin D3, önce karaciğerde 25-hidroksilaz tarafından 25(OH)D₃'e hidroksile edilir. Ardından, kan dolaşımı yoluyla böbreğin proksimal tübülüne taşınarak, 1 α -hidroksilaz enzimi tarafından aktif form olan 1,25(OH)₂D₃'e hidroksillenir. 1 α -hidroksilaz enzim seviyeleri, hipokalsemi durumunda paratiroid bezi tarafından salgılanan parathormon (PTH) tarafından arttırılır⁸. 1,25(OH)₂D₃, bağırsak hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, B lenfositler, monositler ve dendritik hücreler gibi diğer dokularda da üretilir. Aktive edilmiş 1,25(OH)₂D₃, kanda esas olarak "D vitamini bağlayıcı protein"e bağlı olarak dolaşır ve kemik yıkımı, gastro-intestinal absorpsiyon ve artan renal reabsorpsiyon yoluyla serum kalsiyumunu arttırır^{5,8}.

25(OH)D₃'ün vücuttaki seviyesi, pre-vitamin D'nin diyetle alımı, ardından ciltte fotosentez ve karaciğerde hidroksillenmesi ile idame ettirilir ve karaciğer ve yağ dokuda depolanır. Güneşe az maruz kalma ve takviye yoluyla yetersiz alım, D vitamini eksikliğinin en yaygın nedenleri iken, böbrek yetmezliği veya paratiroid bezi disfonksiyonu, vücutta 25(OH)D₃ miktarı yeterli olmasına rağmen, düşük 1,25(OH)₂D₃ seviyelerine neden olabilir^{5,8,15}.

D Vitamini Seviyesi

Vücuttaki D vitamini seviyesi, uzun yarı ömrü (2-3 hafta), dolaşım miktarının fazla olması ve PTH dalgalanmalarına direnç göstermesi nedeniyle genellikle 25(OH)D₃ serum konsantrasyonu ölçülerek değerlendirilir¹⁵. 25(OH)D₃'ün normal ve anormal serum konsantrasyonları çeşitli bilimsel kurum ve kuruluşlar tarafından farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Ancak evrensel olarak kabul edilen bir "normal" D vitamini seviyesi oluşturma ve D vitamini eksikliğinin taranması, önlenmesi ve tedavisi için stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. "Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets (Nütrisyonel Raşitizmin Önlenmesi ve Yönetimine İlişkin Küresel Konsensüs Önerileri)", D vitamini seviyelerini şu şekilde sınıflandırmıştır: serum 25(OH)D₃ >20 ng/ml, yeterli seviye; serum 25(OH)D₃ 12–20 ng/ml, D vitamini yetersizliği; serum 25(OH)D₃ <12 ng/ml, D vitamini eksikliği. D vitamin toksisitesi ise hiperkalsiüri ve baskılanmış PTH ile birlikte serum 25(OH)D₃ >100 ng/ml ve hiperkalsemi olarak tanımlanmıştır¹⁶. Buna karşılık, diğer bilimsel topluluklar, D vitamini yeterliliği seviyesini \geq 30 ng/ml olarak belirlemiştir^{17,18}.

Kandaki 25(OH)D₃ seviye tayini için Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry; LC-MS) ve antikör bazlı immünoanalizler olmak üzere 2 yöntem kullanılmaktadır^{19,20}. LC-MS yöntemi, 25(OH)D₃'ü bebeklerde ve küçük çocuklarda meydana gelen bir dizi D vitamini metabolitinden ayırabildiğinden, bu hasta grubunda daha üstün olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır^{21,22}.

Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda D Vitamini Eksikliği

Çocuklara ve ergenlere ilişkin mevcut veriler, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, D vitamini eksikliğinin oldukça yaygın olduğunu ve küresel bir sağlık sorununu temsil ettiğini göstermektedir. D vitamini eksikliği, birincil görevi olan kalsiyum homeostazı yoluyla kardiyovasküler fonksiyonu olumsuz etkileyebilir. Ayrıca D vitamini, sinyal iletimini, enzim aktivitesini, gen ve protein ekspresyonunu hızla değiştiren kardiyak miyositlerdeki reseptörleri aracılığıyla doğrudan miyokardın sistolik ve diastolik işlevini ve endotel fonksiyonunu etkileyebilir^{23,24}. Hayvan çalışmalarında, uzun süreli D vitamini eksikliğinin miyosit

büyükliğinde azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir²⁵. Bebeklerdeki vaka raporları ise D vitamini ve kalsiyum takviyesi ile kardiyojenik şokta daha hızlı düzelme olduğunu bildirmiştir²⁶⁻²⁸. Zittermann ve ark.²⁹, yeterli D vitamini konsantrasyonunun, miyokardiyal kasılmaların ilk adımı için gerekli olan hücre dışı aktivatör kalsiyum emilimini artırabileceğini bildirmiştir.

Yenidoğanlarda D vitamini seviyesi doğumda annenin serum seviyesinin %60-75'i olduğundan, KKH olan yenidoğan ve infantlar özellikle D vitamini eksikliği riski altındadır¹⁴. Rippl ve ark.³⁰ 316 pediyatrik yoğun bakım hastasında yaptıkları taramada D vitamini eksikliğinin postoperatif kardiyak hastalarda genel yoğun bakım hastalarına göre daha sık olduğunu tespit etmişlerdir. Çoğunluğu infantlardan oluşan bu hasta grubunda, kronik kardiyak hastalık yükü, güneşe maruz kalmada yetersizlik, yetersiz beslenme, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında değişiklik gibi faktörler preoperatif D vitamini eksikliğinden sorumlu tutulmuştur. Ayrıca intraoperatif dönemde, KPB, kan kaybı, sıvı uygulamaları, D vitamini bağlayıcı proteinlerin interstisyel sızıntısı ve dolaşımdaki büyük sıvı kaymaları nedeniyle D vitamini seviyeleri değişmektedir¹³.

McNally ve ark.'nın¹³ KKH nedeniyle opere edilen 58 çocuk hastanın preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde 25(OH)D3 serum seviyelerini araştırdıkları prospektif çalışmalarında %42 hastada preoperatif dönemde D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Ayrıca intraoperatif dönemde 25(OH)D3 serum seviyelerindeki en belirgin düşüşün KPB başlangıcında olduğu ve postoperatif dönemde bu seviyenin %40 oranında azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada modifiye ultrafiltrasyon öncesi ve sonrasında benzer D vitamini serum seviyeleri tespit edilmiş ve ultrafiltrat içinde önemsiz düzeyde 25(OH)D3 miktarı saptanmıştır. Dolayısıyla ultrafiltrasyonun D vitamini eksikliğinde belirgin rolü olmayacağı sonucuna varılmış ve KPB volümünün dilüsyon etkisi ve KPB devresindeki (kanüller, oksijenatör membran vb) 25(OH)D3 absorpsiyonu sorumlu tutulmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, açık kalp cerrahisi geçiren çocukların hemen hepsinde postoperatif dönemde D vitamini eksikliği olduğunu ve bu eksikliğin katekolamin gereksinimi, sıvı uygulaması ve uzun entübasyon süresi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Dohain ve ark.'nın³¹ KKH nedeniyle opere edilen 69 çocukta yaptıkları gözlemsel çalışmada benzer sonuçlara ulaşılmıştır; D vitamini eksikliği %49.3 oranında preoperatif dönemde ve %91.3 oranında postoperatif dönemde tespit edilmiş ve postoperatif düşük D vitamini düzeyi olan hastalarda ilk 24 saatte yüksek vazoaktif inotrop skorları (VIS) saptanmıştır. Postoperatif sıvı gereksiniminde artış ve yüksek VIS ile düşük D vitamini seviyesi arasındaki ilişki, daha büyük bir sistemik inflamatuvar yanıt ile açıklanmıştır.

Bu çalışmaların aksine, Graham ve ark.'nın¹⁴ KKH nedeniyle açık kalp cerrahisi geçiren 70 yenidoğan hastada yaptıkları çalışmada, KPB'ı takiben serum 25(OH)D3 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Bu farklı sonucun yenidoğan popülasyonunda kullanılan KPB prime solüsyonunun allojenik eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma ile hazırlanmasından kaynaklandığı ve 25(OH)D3 düzeylerinin bu transfüzyonlar yoluyla korunmuş olabileceği sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde, Markestad ve ark., hiperbilirubinemi için değişim transfüzyonu yapılan yenidoğanlarda 25(OH)D3 düzeylerinin donör kanı kaynaklı olarak artacağını göstermiştir³². Ayrıca Graham ve ark.¹⁴ da, McNally¹³ ve Dohain'in³¹ çalışma sonuçları ile benzer olarak, yenidoğanlarda postoperatif düşük serum 25(OH)D3 düzeylerinin artan inotropik ajan gereksinimi ile paralel olduğunu saptamışlardır.

D Vitamini, İmmün Sistem, İnflamasyon

D vitamini doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığın düzenlenmesinde ve T ve B lenfosit aktivitesinin modülasyonunda, sitokin üretiminde ve antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunda fizyolojik bir rol oynar⁸. Yapılan çalışmalarda, bozulmuş immünomodülasyon ve patojen savunması durumunda D vitamininin doğrudan immün hücreler üzerindeki reseptörleri aracılığıyla hücre proliferasyonu, sitokin salınımı ve antimikrobiyal peptit üretimine aracılık edebileceği gösterilmiştir^{33,34}. Ayrıca klinik çalışmalarda, akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan bebeklerde ve çocuklarda D vitamini eksikliği hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda pnömoni için önemli bir predispozan faktör olarak belirlenmiştir³⁵. Genel popülasyonda ise, üst solunum yolu enfeksiyonları riskinin yanı sıra D vitamini seviyeleri ile akciğer fonksiyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterilmiştir³⁶. Son olarak, D vitamini eksikliği alveoler gaz değişimini bozabilir ve mekanik ventilasyon gereksinimini sinir disfonksiyonu ve kas zayıflığı yoluyla etkiler³⁷.

KPB ile kalp cerrahisi, lökosit aktivasyonu ve inflamatuvar medyatörler (interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), vs) aracılığıyla yoğun bir sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmakta ve bu inflamasyon postoperatif morbidite ve mortalite üzerinde önemli rol oynamaktadır³⁸. IL-10 ise immün sistemde düzenleyici aktiviteye sahip bir anti-inflamatuvar sitokindir ve sitokin sentezinin ana inhibitörüdür. Deneysel çalışmalar D vitamininin TNF- α salınımını baskılayabildiğini, IL-10 sentezini ve in vitro IL-10 reseptörü ekspresyonunu etkili bir şekilde arttırdığını göstermiştir³⁹. Bu sistemik etkilere ek olarak, daha önce de bahsedildiği gibi, D vitamini miyositlerdeki reseptörleri aracılığıyla kalsiyum akışı, miyosit proliferasyonu ve hipertrofi dahil olmak üzere birçok önemli fizyolojik sürece katılmaktadır. Kronik konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan infantlarda yapılan bir klinik çalışmada, çalışma öncesi D vitamini seviyeleri normalin alt sınırında olan bebekler 2 gruba ayrılarak, çalışma grubuna oral D vitamini, kontrol grubuna ise plasebo verilmiştir³⁹. 12 haftalık müdahale sürecinin ardından, çalışma grubunda serumda belirgin D vitamini seviyesi artışı ile birlikte kalp yetmezliği skorunda, sol ventrikül (SV) diyastol sonu çapında, SV sistol sonu çapında, SV ejeksiyon fraksiyonunda ve miyokardiyal performans indeksinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde 25(OH)D3 ve IL-10 düzeyleri artmış ve IL-6 ve TNF- α düzeyleri azalmıştır. Bu çalışma, D vitamini takviyesinin, KKY olan bebeklerde bir anti-inflamatuvar ajan olarak büyük yararları olduğu ve klinik iyileşmenin ve sitokin profili dengesinin hızlanmasına yardımcı olduğu sonucuna varmıştır³⁹.

Açık kalp cerrahisi ve anestezi uygulamaları, KKH olan pediatrik hastaların kronik kompanse kalp hastası durumundan akut multisistemik kritik hasta durumuna kısa bir süre içinde geçişine neden olmaktadır³. Dolayısıyla postoperatif kritik dönemde D vitamini eksikliğinin önlenmesi kronik morbiditeyi azaltabilecek potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörüdür.

D Vitamini ve Anemi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamininin demir homeostazı ve eritropoezdeki rolü ve anemi ile bağlantısı araştırılmış ve elde edilen sonuçlar 25(OH)D3 eksikliğinin anemi patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür⁴⁰. Kronik hemodiyaliz tedavisi gören erişkin hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamini takviyesinin, hemogloblin hedeflerini korumak için gereken eritropoez stimüle edici ajan dozunda bir azalma sağladığı gözlenmiş ve vitamin D'nin eritropoezde rol oynadığı sonucuna varılmıştır⁴¹. Nitekim kemik iliğinde bölgesel kalsitriol üretiminin azalmasına yol açan yetersiz 25(OH)D3 düzeylerinin eritropoezi sınırlayabileceğini öne süren veriler mevcuttur⁴². Ayrıca proinflamatuvar sitokinler, böbrek parankiminde eritropoietinin işlenmesini ve kemik iliğinde eritroid progenitor hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını inhibe ederek eritropoezi baskılayabilir⁴³. Dolayısıyla D vitamini, proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve hepsidin ekspresyonunu doğrudan inhibe ederek, anemi (özellikle kronik hastalık anemisi) üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir.

Giderek artan sayıda kanıt, 25(OH)D3 eksikliğinin, çocukların %20'sine varan oranda yaygın bir durum olan anemi riskinin artmasıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir⁴⁴. Atkinson ve ark.⁴⁵ tarafından 10.410 çocuğun değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada, D vitamini ve anemi arasındaki ilişkinin, obezite, inflamasyon, sosyoekonomik durum, B12, folat ve demir eksikliği gibi anemiye neden olabilecek faktörlerden bağımsız olduğu saptanmıştır.

Bilindiği gibi, pediatrik kalp cerrahisinde belirgin kanama ve kan transfüzyonu gereksinimi sıklıkla yaşanmaktadır. Kan ürünleri transfüzyonu, postoperatif pulmoner komplikasyon insidansında artışa, uzamış mekanik ventilasyon gereksinimine, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda artışa ve uzamış hastanede kalış süresine neden olmakta, postoperatif mortalite ve morbidite riskini arttırmaktadır⁴⁶. Dolayısıyla pediatrik kalp cerrahisinde transfüzyonu en aza indirmek için tüm önlemler alınmalıdır⁴. Preoperatif dönemdeki anemiye katkı sağlayacak D vitamini eksikliğinin önlenmesi ve düzenli alımın sağlanması, böyle kırılgan bir hasta grubunda önem arz etmektedir.

D Vitamini Takviyesi

1 yaşından küçük sağlıklı bebekler ve 1-18 yaş arası çocuklar için sırasıyla 400 ve 600 IU/gün D vitamini alımı önerilmektedir⁴⁷. 400 IU/gün D vitamini takviyesinin yan etki olmaksızın raşitizmi önlediği gösterilmiştir⁴⁷. Ancak iskelet sistemi ve genel vücut sağlığı için optimal serum 25(OH)D3 konsantrasyonları

belirlenmemiştir çünkü bunlar muhtemelen yaşamın evresine, ırka ve etnik kökene ve kullanılan her bir fizyolojik ölçüme göre değişmektedir^{48,49}. Ayrıca 25(OH)D3 seviyeleri, artan D vitamini alımına yanıt olarak yükselse de, ilişki doğrusal değildir. Artış miktarı, başlangıç serum seviyelerine ve takviye süresine göre değişir⁵⁰.

Günlük D vitamini takviyesine uyumsuzluk veya KKH olan yenidoğan ve bebeklerde operasyonun erken yapılması gerekliliği 2-3 ay sürecek günlük replasman protokolüne uygun olmayabilir. Bu durumlarda 2-3 aylık D vitamini takviyesi, tek bir doz olarak veya birkaç günlük bir sürede uygulanabilir. Bu rejim Stosterapi (veya megadoz tedavisi) olarak adlandırılır ve genellikle 50.000 -600.000 IU'lık oral veya intramüsküler uygulamayı içerir^{51,52}.

Bugüne kadar yapılmış deneysel ve klinik çalışmaların sonuçları, D vitamini seviyesinin optimizasyonunun KKH olan çocuklarda klinik sonuçları iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Mevcut kanıtlar, hem preoperatif eksikliğin hem de intraoperatif süreçlerin, belirgin postoperatif D vitamini eksikliğine katkıda bulunduğunu göstermektedir. D vitaminin intravenöz formunun olmaması, serum seviyelerinin hızlı bir şekilde yükseltilmesini engellemektedir. Dolayısıyla preoperatif ve postoperatif dönemi kapsayan günlük D vitamini alımına uyum sağlanmalı ve preoperatif replasman süreci hasta ihtiyacına göre uygun şekilde bireyselleştirilmelidir¹². McNally ve ark.¹² perioperatif inflamasyon, hipoparatiroidizm ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilgili endişeler göz önüne alarak, pediyatrik kardiyak cerrahi hastalarındaki 25(OH)D3 düzeyinin 75 nmol/l'nin üzerinde hedeflenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Belirgin intraoperatif düşüş (%40) potansiyeli nedeni ile bu hedeflere ulaşmak için ameliyat öncesi 100-150 nmol/l aralığındaki seviyeler gerekli olabilmektedir.

D Vitamini Toksisitesi

D vitamini toksisitesi, hiperkalsemi ve/veya hiperkalsiüri ile karakterize olup, uyuşukluk, karın ağrısı, anoreksi, kabızlık, poliüri ve noktüri klasik semptomlarıdır. Ancak biyokimyasal anormalliklerin uzun süre devam etmesi veya ciddi elektrolit bozukluklarına ilerlemesi, dehidratasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, nefrokalsinozis ve kardiyak aritmiler gibi daha ciddi sorunlara yol açabilir⁵³.

Dünyada yüksek doz D vitamini takviyesi (50.000 -600.000 IU) belirli bölgelerde uygulanmıştır⁵⁴. Ancak mevcut pediyatrik klinik çalışmalar genellikle sağlıklı çocuklarda (D vitamini eksikliği olan veya olmayan) yapılmıştır ve D vitamini ile ilişkili kemik hastalığını önleme veya tedavi etmeyi amaçlayan dozlar uygulanmıştır. 600.000 IU veya üzerinde daha kısa süreli kümülatif alma yol açan yüksek doz D vitamininin hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoza yol açabileceğini düşündüren önemli miktarda kanıt vardır. Bu bulgular göz önüne alındığında, 600.000 IU oral D vitamini dozundan kaçınmak doğru olacaktır¹².

Sonuç

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar KKH olan çocuklarda, preoperatif dönemdeki ve KPB sonrası oluşan D vitamini eksikliğini yaygın olduğunu göstermiştir. Açık kalp cerrahisi sonrası D vitamini eksikliğini klinik seyri olumsuz etkilediği, sıvı tüketiminde artış ve daha yüksek inotropik destek gereksinimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca D vitamini takviyesinin, açık kalp cerrahisine yoğun bir sistemik inflamatuvar yanıt gösteren pediyatrik hastalarda, antiinflamatuvar ajan olarak büyük yararları olabilir. Dolayısıyla ucuz ve güvenli olduğu düşünülen D vitamini takviyesi, KPB ile kalp cerrahisi geçirecek çocuklarda postoperatif klinik sonuçları iyileştirmek için ideal bir müdahale olabilir. Bu konuda, gelecekte yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002;39:1890-900.
2. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45:671-9.
3. Gazit AZ, Huddleston CB, Checchia PA, Fehr J, Pezzella AT. Care of the pediatric cardiac surgery patient--part 1. Curr Probl Surg 2010;47:185-250.
4. Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, Ferraris V, Hassan N. Patient Blood Management in Pediatric Cardiac Surgery: A Review. Anesth Analg. 2018;127:1002-16.

5. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:491–9.
6. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1717–20.
7. Van den Berghe G. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4623–32.
8. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D₃: a helpful immuno-modulator. *Immunology*.2011;134:123-39.
9. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D₃ supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013;8:e58725.
10. Pilz S, Mařrz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3927–35.
11. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit. Care Med*. 2011;183:1336–43
12. McNally JD, Menon K. Vitamin D deficiency in surgical congenital heart disease: prevalence and relevance. *Transl Pediatr*. 2013;2:99-111.
13. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al Dirbashi OY et al. Impact of anesthesia and surgery for congenital heart disease on the vitamin D status of infants and children: a prospective longitudinal study. *Anesthesiology*.2013;119:71–80.
14. Graham EM, Taylor SN, Zyblewski SC, Wolf B, Bradley SM, Hollis BW et al. Vitamin D status in neonates undergoing cardiac operations: relationship to cardiopulmonary bypass and association with outcomes. *J Pediatr*. 2013;162:823–6.
15. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995;345:104–7
16. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394–415.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911–30.
18. Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health*. 2013;52:801–3.
19. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
20. Hart GR, Furniss JL, Laurie D, Durham SK. Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clin Lab* 2006;52:335-43.
21. Van den Ouweland JM, Vogeser M, Bächer S. Vitamin D and metabolites measurement by tandem mass spectrometry. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14:159-84.
22. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, Grebe SKG. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3055-61.
23. Santillán GE, Vazquez G, Boland RL. Activation of a betaadrenergic-sensitive signal transduction pathway by the secosteroid hormone 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ in chick heart. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:1095–104
24. Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41:350–9
25. Weishaar RE, Simpson RU. Vitamin D₃ and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest*. 1987;79:1706–12.
26. Uysal S, Kalayci AG, Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol*. 1999; 20:283–6.
27. 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;94:581–4.
28. Kumar M, Saikia D, Kumar V, Tomar R. Vitamin D deficiency presenting with cardiogenic shock in an infant. *Ann Pediatr Cardiol*. 2011; 4:207–9.
29. 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? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:105–12
30. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2012;38:2055-62.
31. Dohain AM, Almogati J, Al-Radi OO, Elassal AA, Zaher ZF, Fatani TH, Abdulgawad A, Abdelmohsen G. Serum vitamin D status following pediatric cardiac surgery and association with clinical outcome. *Eur J Pediatr*. 2020;179:635-43.
32. Markestad T, Aksnes L, Finne PH, Aarskog D. Effect of exchange transfusions with citrated blood on plasma concentrations of vitamin D metabolites in neonates. *Pediatr Res*. 1984; 18:429–31.
33. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J*. 2005; 19:1067–77
34. Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Impaired bone marrow-derived macrophage differentiation in vitamin D deficiency. *Cell Immunol*. 1993; 151:356–68
35. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:563–7.
36. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med*. 2009;169:384–90

37. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; 1:626–9
38. Schmid E, Krajewski S, Bachmann D, Kurz J, Wendel HP, Rosenberger P et al. The volatile anesthetic sevoflurane inhibits activation of neutrophil granulocytes during simulated extracorporeal circulation. *Int J Immunopharmacol.* 2012;14:202–8.
39. Shedeed SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:713-9.
40. Smith EM, Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22:432–8.
41. Kumar VA, Kujubu DA, Sim JJ, Raşon SA, Yang PS. Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2011;24:98–105.
42. Uwaezuoke SN. Vitamin D deficiency and anemia risk in children: a review of emerging evidence. *Pediatric Health Med Ther.* 2017 May 10;8:47-55.
43. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011–23.
44. Polhamus B, Dalenius K, Thompson D, Scanlon K, Borland E, Smith B, et al. Pediatric nutrition surveillance. *Nutr Clin Care.* 2003; 6:132–4.
45. Atkinson MA, Melamed ML, Kumar J, Roy CN, Miller ER 3rd, Furth SL et al. Vitamin D, race, and risk for anemia in children. *J Pediatr.* 2014;164:153-8.
46. Redlin M, Kukucka M, Boettcher W, Schoenfeld H, Huebler M, Kuppe H et al. Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:537–42.
47. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31:247-60.
48. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
49. Brown LL, Cohen B, Tabor D, Zappala G, Maruvada P, Coates PM. The vitamin D paradox in Black Americans: A systems-based approach to investigating clinical practice, research, and public health expert panel meeting report. *BMC Proceedings.* 2018;12(Suppl 6):6.
50. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009;183:1-420.
51. Emel T, Doğan DA, Erdem G, Öktem F. Therapy strategies in vitamin D deficiency with or without rickets: efficiency of low-dose stoss therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:107-10.
52. Soliman AT, El-Dabbagh M, Adel A, Al Ali M, Bedair EMA, Elalaily RK. Clinical responses to a mega-dose of vitamin D3 in infants and toddlers with vitamin D deficiency rickets. *J Trop Pediatr.* 2010;56:19-26.
53. Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinen T, Lamberg-Allardt C, Andersson S, Mäkitie O. High-dose vitamin d intervention in infants--effects on vitamin d status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4139-47.
54. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust.* 2006;185:268-72.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Feride Karacaer
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
 Adana, Türkiye
 e-mail: feridekaracaer@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 16.03.2023

Kabul tarihi/Accepted: 06.06.2023