



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİğİ**

**AKILCI LABORATUVAR KULLANIMINDA  
D VİTAMİNİ TEST İSTEMLERİNİN  
DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet ESENDEMİR**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2019**





**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİğİ**

**AKILCI LABORATUVAR KULLANIMINDA  
D VİTAMİNİ TEST İSTEMLERİNİN  
DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet ESENDEMİR**

**Doç. Dr. Canan TOPÇUOğLU**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2019**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
BİRİM ÇEVİRME .....	IV
TABLOLAR LİSTESİ .....	V
GRAFİKLER LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT .....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 D Vitamini Metabolizması ve Klinik Önemi .....	3
2.2 D Vitamini Ölçüm Yöntemleri.....	4
2.2.1 25OH vitamin D .....	5
2.2.2 1,25(OH) <sub>2</sub> D.....	6
2.2.3 3-Epi-25(OH)D .....	6
2.2.4 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> .....	7
2.3 25OH Vitamin D Eksikliği Eşik Değerleri .....	7
2.4 D Vitamin Takviyeleri .....	9
2.5 Laboratuvar Tıbbında Maliyet Yönetimi .....	11
2.6 Akılcı laboratuvar uygulamaları ve Minimum Test Tekrar Aralığı.....	14
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
3.1 Çalışmanın Tasarımı .....	16
3.2 Çalışmaya Dahil Edilen Analit(ler).....	16
3.3 Sayısal Analiz ve İstatistik .....	16
4. BULGULAR .....	17
5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	37
KAYNAKLAR.....	39
EKLER .....	45

## TEŞEKKÜR

Bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde akademik bilgi birikimi ve tecrübelerini benden esirgemeyerek ilgiyle ve sabırla yol gösteren başta saygıdeğer hocam Doç. Dr. Turan TURHAN ve değerli tez danışmanım Doç. Dr. Canan TOPÇUOĞLU'na,

Biyokimya eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve her daim beni güleryüzüyle karşılayan kıymetli hocam Doç. Dr. Sevilay SEZER'e

Uzmanlık eğitimimin son dönemlerine yakın tanıma fırsatı bulduğum ve de sonrasında da hep yanımda olmasını dilediğim, kişilik ve akademik yaklaşımlarını örnek aldığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Özcan EREL, Prof. Dr. Fatma Meriç YILMAZ, Prof. Dr. Gülsen YILMAZ ve Dr. Öğr. Üyesi Salim NEŞELİOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte güzel günler geçirdiğim çalışma arkadaşlarım ve teknisyen arkadaşlarıma,

Sevgilerini ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime, uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen, her zaman güler yüzüyle ve sevgisiyle destek olan sevgili eşim Selamet ESENDEMİR'e

Teşekkürlerimi sunmaktan gurur ve mutluluk duyarım...

**Ahmet ESENDEMİR**

**ANKARA, 2019**

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACB	Klinik Biyokimya ve Laboratuvar Tıp Derneği (Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine)
ANEAH	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ANHTA	Ankara Numune Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Birimi (Ankara Numune Health Technology Assesment Unit)
APCI	Atmosferik basınç kimyasal iyonizasyon
C-3 epimer	3-epi-25-hidroksivitamin D
CA 125	Karsinojenik antijen 125
CA 15-3	Karsinojenik antijen 15-3
CA 19-9	Karsinojenik antijen 19-9
CPPR	raporlanabilir sonuç başına maliyet (cost per reportable result)
CYP24A1	Sitokrom p450 24-hidroksilaz
D2	Ergokalsiferol
D3	Kolekalsiferol
DBP	D vitamini Bağlayıcı Protein
EAR	Tahmini ortalama gereksinim
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon hızı
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESI	Elektrospray iyonizasyon
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HPLC-UV	High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet
IOM	Amerika Tıp Enstitüsü (institute of Medicine)
IU	İnternational unit (internasyonel-uluslararası ünite)
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
Mg	Magnezyum
MTTA	Minimum Test Tekrar Aralığı
PTH	Parathormon
RDA	Recommended Daily Allowance, Önerilen günlük alım
REF	Referans
RIA	Radyoimmunoassay
SGK	Sağlık Güvenlik Kurumu
sPSA	Serbest Prostat Spesifik Antijen
STD	Sağlık Teknolojileri Değerlendirme
TAT	Turn Around Time
TEMĐ	Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği
tPSA	Total Prostat Spesifik Antijen
UL	Üst Limit
1,24,25(OH) <sub>3</sub> D	1,24,25-trihidroksivitamin D
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihidroksivitamin D
1,25(OH) <sub>2</sub> D-23,26-lakton	1,25-dihidroksivitamin D-23,26-lakton

24,25(OH) <sub>2</sub> D	24,25-dihidroksivitamin D
25OHD	25-hidroksivitamin D
25OHD-26,23- lakton	25-hidroksivitamin D-26,23-lakton
25OHDS	Vitamin D-3β-sulfat
3-epi-25OHD	3-epi-25-hidroksivitamin D

## **BİRİM ÇEVİRME**

1. 10 ug (microgram) vitamin D = 400 IU vitamin D = 25 mmol
2. 2,5 nmol/L serum 25OH vitamin D = 1 ng/mL serum 25OH vitamin D
3. 1 nmol/L serum 25OH vitamin D = 0,4 ng/mL serum 25OH vitamin D

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Önemli D vitamini metabolitleri.....	5
Tablo 2: Vitamin D eksikliği nedenleri.....	9
Tablo 3: Vitamin D eksikliği için yüksek riskli gruplar.....	9
Tablo 4: Vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin düzeyleri.....	11
Tablo 5: Laboratuvar Maliyet Sınıflandırması.....	12
Tablo 6: Yıllara göre toplam hasta sayısı , 25OH vitamin D istemleri ile 25OH vitamin konsantrasyonlarının ortalama ve ortanca değerleri.....	18
Tablo 7: Yıllara göre toplam mükerrer 25OH vitamin D test istem sayıları, ortalama ve ortanca değerleri ile konsantrasyonlara göre oranları. ....	20
Tablo 9: Yıllara göre 25OH vitamin D yeterlilik düzeylerinin sayı ve yüzdeleri ile cinsiyete göre dağılımı. ....	21
Tablo 10: Gereksiz 25OH vitamin D istemlerinin öneriler ve yıllar içerisindeki sayı ve oranları. ....	24
Tablo 11: 2019 yılı 25OH vitamin D SUT fiyatı ve Türk ilaç rehberinden Devit-3 ampullerin ortalama fiyatları. ....	31

## GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Yıllara göre Cochrane Abstract key words "Vitamin D" yayın sayısı .....	17
Grafik 2: Yıllara göre Pubmed Title/Abstract "Vitamin D" yayın sayısı.....	17
Grafik 3: Yıllara göre toplam hasta sayısı.....	18
Grafik 4: Toplam hasta sayısına oranla 25OH Vitamin D istem yüzdeleri. ....	19
Grafik 5 : Mevsimlere göre 25OH Vitamin D istem yüzdeleri.....	19
Grafik 6: En çok 25OH vitamin D istemi yapılan poliklinik ve servisler ile istem yüzdeleri. 22	
Grafik 7: Yıllara göre 25OH vitamin D ve mükerrer 25OH vitamin D.....	22
Grafik 8: Yıllara göre 25OH vitamin D ve mükerrer 25OH vitamin D.....	23
Grafik 9: Yıllara göre 25OH vitamin D düzeylerinin yüzdeleri. ....	23
Grafik 10: Aylara göre 5 yıl ortalama 25OH vitamin D düzeylerinin yüzdeleri .....	24
Grafik 11: Öneri-1'e göre 2013 yılı ile karşılaştırıldığında hasta sayısı, 25OH vitamin D istem sayısı – ve gereksiz test sayılarındaki yüzde(%) değişimler. ....	26
Grafik 12: Öneri-2'ye göre 2013 yılı ile karşılaştırıldığında hasta sayısı, 25OH .....	27
Grafik 13: Öneri-3'e göre 2013 yılı ile karşılaştırıldığında hasta sayısı, 25OH .....	27
Grafik 14: Bir önceki yıla oranla Öneri 1, 2 ve 3'e göre gereksiz test.....	28
Grafik 15: Mükerrer istem zamanlarına göre ilk istem ile ikinci istemin .....	29
Grafik 16: Önerilere göre ilk istem ile gereksiz ikinci istemin 25OH vitamin D düzeylerindeki farkların dağılımı.....	29
Grafik 17: Önerilere göre uygun sıklıkta yapılan ilk istem ile ikinci istemin 25OH vitamin D düzeylerindeki farkların dağılımı. ....	30
Grafik 18: Önerilere göre uygun ilk istem ile ikinci istemin 25OH.....	30
Grafik 19: 25OH vitamin D testinin toplam laboratuvar testleri içindeki.....	31
Grafik 20: Yıllara göre tahmini hasta sayısı.....	31
Grafik 21: Yıllara göre tahmini 25OH vitamin D istemleri sayısı.....	32
Grafik 22: Yıllara göre tahmini gereksiz test istemleri sayısı.....	32

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Vitamin D metabolizması .....	4
Şekil 2: Sabit maliyet ve değişken maliyet .....	12

## ÖZET

D vitamini kemik, bağırsak, böbrekler ve paratiroid bezlerine etkileriyle, kalsiyum-fosfat metabolizmasının düzenlenmesinde ve kemiklerin mineralizasyonunda önemli rol oynar. Son yıllarda D vitamini eksikliğinin otoimmün, metabolik, enfeksiyöz ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkisinin olabileceğini gösteren çalışma mevcuttur [1]. Dolayısıyla sadece kemik sağlığının korunması değil aynı zamanda bu tür iskelet-dışı hastalıkların önlenmesindeki potansiyel rolü açısından D Vitamini istem sayısı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de artmaktadır.

Hasta tanı ve takibinde kullanımı fayda sağlamayan testlerin gereksiz istenmesi, maliyeti artıran bir konu olmakla birlikte zaman ve işgücü kaybına; hastaların gereksiz müdahalelerle karşı karşıya kalmasına ve gerçek hastalıkların bu yoğunluk nedeni ile gözden kaçabilmesine neden olmaktadır.

Minimum tekrar test aralıkları (MTTA), testin özelliklerine ve klinik duruma dayanarak, bir testin tekrarlanmasından önce geçen asgari süre olarak tanımlanır. Bu amaçla gereksiz D vitamini ölçümlerini azaltmak amacı ile kanıta dayalı rehberlerden yararlanarak minimum test tekrar aralığı için 3 öneri’ye göre uygun ve gereksiz diye 2 kategoride inceleme yaptık. Ocak 2013 tarihinden Aralık 2017 tarihine kadar retrospektif olarak Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde klinisyenler tarafından istenen ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’nda analizi yapılan toplam 25OH vitamin D sayıları üzerinden tahmini maliyet etkisi araştırıldı.

Yaptığımız çalışmada 25OH vitamin D test istemi 2013’te 18.193’ten 2017’de 64.245’e artmıştır ve toplamda 233.077 25OH vitamin D testi çalışılmıştır. Hastalardan istenen test sayılarını direkt olarak etkileyen bir faktör olduğundan çalışmaya dahil edilen ilk yıl ile sonraki yılın hasta sayıları kaydedilmiştir ve yaptığımız çalışmada yıllara göre toplam hasta sayımız 8.124.365’tir. Bu da gösteriyor ki ortalama her 35 hastadan birinde (%2,87) 25OH vitamin D test istemi yapılmıştır. Mükerrer test istemlerine baktığımızda ise toplam 66.654 olduğu görülmektedir, bu da her 3-4 testten birinin (%28,60) mükerrer test istemi olduğunu göstermiştir. Öneri-1’e göre gereksiz test istem sayısı toplamda 23.032’dir. Bu toplam 25OH vitamin D istemlerinin yaklaşık %10’unu oluştururken mükerrer testlerin ise %34,55’ini oluşturmaktadır, diğer bir ifadeyle ortalama her 3 mükerrer testten biri aslında gereksizdir.

İlk 3 ay içerisinde (Öneri-1) mükerrer olan 25OH vitamin D düzeylerinin dağılımı ve ortalaması (~9,5 ng/mL) Öneri-2 (~14 ng/mL) ve Öneri-3 (~12 ng/mL) ‘ten anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da bize 3 ay içerisinde yapılan mükerrer test sonuçlarının bir sonraki klinik düzeye ulaştıracak kadar yüksek olmadığını göstermiştir. Önerilere göre uygun şekilde mükerrerleri sağlanmış 25OH vitamin D testlerin ilk test sonucu ile ikinci test sonucu arasındaki farkın dağılımına baktığımızda Öneri-2 (~ 20 ng/mL) ve Öneri-3 (~17 ng/mL)’teki farkların anlamlı olarak Öneri-1 (~10 ng/mL)’den yüksek çıktığı görülmüştür. Hasta sayısı arttıkça yıllara göre 25OH vitamin D test istemi de paralel olarak artacağı tahmin edilmektedir, dolayısıyla gereksiz test istemlerine müdahale edilmezse, 2016 yılında 654.742,13 TL olan sırf bu testin bütçe yükü 2023 yılında günümüz hesaplarıyla 7 milyon TL’ e çıkacağı ve bu bütçenin 700 bin TL’si gereksiz test istemleri olacağı söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** 25OH Vitamin D, Minimum Test Tekrar Aralığı, Akılcı Laboratuvar Kullanımı, Maliyet, Mükerrer Test, Gereksiz Test.

## ABSTRACT

Vitamin D plays an important role in regulating calcium-phosphate metabolism and mineralization of the bones, as well as its effect on the intestines, kidneys and parathyroid glands. Recent studies have shown that vitamin D deficiency may also be associated with autoimmune, metabolic, infectious and cardiovascular diseases [1]. Therefore, not only the maintenance of bone health but also in terms of this kind of non-skeletal potential role in the prevention of diseases, Vitamin D testing is also increasing in Turkey as well as all over the world.

The unnecessary demand of tests that do not benefit in patient diagnosis and follow-up is an issue that increases the cost and also the loss of time and labor. It causes patients to face unnecessary interventions and actual diseases can be overlooked because of this intensity. Minimum retest intervals (MRI) are defined as the minimum time before a test is repeated, based on the characteristics of the test and the clinical condition. For this purpose, in order to reduce unnecessary vitamin D measurements, we used evidence-based guidelines and identified 2 categories according to the minimum test repeat interval as appropriate and unnecessary according to 3 recommendations. The estimated cost effect of 25OH vitamin D tests requested by clinicians in Ankara Numune Training and Research Hospital and analyzed in Medical Biochemistry Laboratory from January 2013 to December 2017 was investigated retrospectively.

In our study, 25OH vitamin D tests increased from 18.193 in 2013 to 64.245 in 2017 and a total of 233,077 25OH vitamin D tests were studied. As it is a factor that directly affects the number of tests requested from the patients, the number of patients included in the first year and the following year were recorded and the total number of patients was 8.124.365 in our study. This shows that, on average, one out of every 35 patients (2.87%) received a 25OH vitamin D test request. When we look at the repeated test requests, it is seen that there is a total of 66.654 which shows that one out of every 3-4 tests (28.60%) is a repeated test request. According to Recommendation-1, the total number of unnecessary test requests is 23.032. This constitutes approximately 10% of the total 25OH vitamin D test request and 34.55% of the repeated tests, in other words, on average, one out of three repeated tests is actually unnecessary.

The distribution and mean of vitamin D levels which were repeated within the first 3 months (Recommendation-1, ~9.5 ng/ml), were significantly lower than Recommendation-2 (~14ng / ml) and Recommendation-3 (~12 ng/ml). This showed that the repeated test results within 3 months were not high enough to reach the next clinical level. When we look at the distribution of the difference between the first test result and the second test result of 25OH vitamin D tests, which are repeated according to the recommendations; Differences in Recommendation-2 (~ 20 ng/ml) and Recommendation-3 (~17 ng/ml) were found to be significantly higher than Recommendation-1 (~10 ng/ml). It is estimated that 25OH vitamin D test demand will increase in parallel with the increase in the number of patients. Therefore, if the unnecessary test requests are not intervened, it can be said that the budget burden of this test, which was 654,742,13 TL in 2016, will increase to 7 million TL by the current exchange rate in 2023 and 700 thousand TL of this budget will be unnecessary test requests.

**Key words:** 25OH Vitamin D, Minimum Test Repeat Interval, Rational Laboratory Use, Cost, Repeated Test, Unnecessary Test.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik karar verme sürecinde hastanın klinik bulgularıyla beraber görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri önemli yere sahiptir [2, 3]. Avrupa'nın birkaç ülkesindeki sağlık komitelerinin yaptığı araştırmalara göre, laboratuvar testlerinin tanı ve tedavideki önemi yaklaşık %60-70 olarak belirlenmiştir [4, 5]. Gereksiz istenen testlerin yaygınlığıyla ilgili bilimsel çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalarda gereksiz istem olarak kabul edilen test sayısı %25-40 olarak belirtilmektedir ve buna bağlı olarak ortaya çıkan yanlış pozitif sonuçların bir hayli yüksek olması, en başta hastalarda endişe ve huzursuzluğa, ardından gereksiz ileri araştırmalara, gereksiz tetkiklere bağlı yapılan kit ve sarf malzeme harcamaları sağlıkta maliyet artışlarına neden olabilmektedir [6-9]. Gereksiz maliyet artışın yanında ayrıca fazla test isteminin hastanın klinik durumunda değişikliğe ek bir katkı sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [10, 11].

Hasta tanı ve takibinde kullanımı iyileşmeye fayda sağlamayan testlerin gereksiz istenmesi, maliyeti artıran bir durum olmakla birlikte zaman ve işgücü kaybına; hastaların gereksiz müdahalelerle karşı karşıya kalmasına ve gerçek hastalıkların bu yoğunluk nedeni ile gözden kaçabilmesine neden olmaktadır. Minimum tekrar test aralıkları (MTTA), testin özelliklerine ve klinik duruma dayanarak, bir testin tekrarlanması önce geçen asgari süre olarak tanımlanır. MTTA üzerine orijinal çalışma, Klinik Biyokimya ve Laboratuvar Tıp Derneği'nin (Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine, ACB) desteğiyle gerçekleştirilmiş ve 2013 yılında yayınlanmasının ardından makalelere de konu olmuştur [12-15].

D vitamini kemik, bağırsaklar, böbrekler ve paratiroid bezlerine etkileriyle, kalsiyum-fosfat metabolizmasının düzenlenmesinde ve kemiklerin mineralizasyonunda önemli rol oynar. D vitamini yetersizliği, prevelansının yüksek olması nedeniyle günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Son yıllarda D vitamini eksikliğinin otoimmün, metabolik, enfeksiyöz ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [1]. Dolayısıyla sadece kemik sağlığının korunması değil aynı zamanda bu tür iskelet-dışı hastalıkların önlenmesindeki potansiyel rolü açısından D Vitamini istem sayısı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de artmaktadır.

Birçok literatürde D vitamini eksikliği için tedavi önerileri bulunmaktadır [16-18]. Gereksiz D vitamini ölçümlerini azaltmak amacı ile kanıta dayalı rehberler, belirli hastalık gruplarında D vitamini ölçülmesini önermektedir. Bu rehberlerin bazılarında, 75 nmol/L (30 ng/mL)'nin üzerinde D vitamini serum değerleri için minimum tekrar test aralığının 3-4 ay/yılda en fazla 2 kez olması gerektiği belirtilmektedir (Kanıt B). Bu rehberlerde ayrıca, D vitamini eksikliği için risk altında (osteoporoz, emilim bozuklukları, D vitaminin metabolizmasını etkileyen durumlar) olmayan sağlıklı kişilerde ise test istemi yapmanın gerekli olmadığı ifade edilmektedir (Kanıt D) [14, 19, 20]. 2013 yılında "The Association for Clinical Biochemistry & Laboratory Medicine (ACB)" kuruluşunun Ulusal Minimum Test Tekrar Aralığı adlı raporunda D vitamini için birkaç öneride bulunmuştur; REF-B5: D vitamini eksikliğini düşündüren klinik bulgular yoksa test tekrarına gerek yoktur. REF-B6: Klinik endikasyona bakılmaksızın ergokalsiferol veya kolekalsiferol tedavisi gören ve bazal D vitamini konsantrasyonu yeterli (>30 ng/mL serum) olan, Çölyak ve Crohn Hastalığı gibi

hastalıkları olmayan hastalarda test tekrarı önerilmemektedir. REF-B7: Klinik endikasyona bakılmaksızın ergokalsiferol veya kolekalsiferol tedavisi gören, bazal D vitamini düzeyi düşük ( $< 30$  ng/mL serum) ve D vitamini emilimini olumsuz yönde etkileyecek herhangi bir durumu olan hastalarda 3-6 aylık aralıklarla test tekrarı önerilir. REF-B8: Kalsitriol veya alfakalsidiol tedavisi alan hastalarda, D vitamini testinin istenmesine gerek yoktur [21]. 2002'de Kanada'da osteoporoz tanı ve takibi için uygulanan klavuza göre, D vitamini sonucuna bakılmaksızın 3 ay içinde tekrarlanan veya yılda 2'den fazla tekrarlanan istemlerin uygunsuz olduğu belirtilmektedir [19]. Yine 2015 yılında Kanada'da yapılan ve gereksiz test istemlerinin araştırıldığı çalışmada, D vitamini düzeyleri normal seviyelerde ise 1 yıl içerisinde tekrarı önerilmemektedir: Test tekrarının birincil nedeni daha yüksek D vitamini düzeyine ulaşabilmek için takviyenin izlenmesidir [22].

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumunun 17.08.2015 tarih ve 23824201/000/622 sayılı “ Bazı laboratuvar testlerinin kullanımına yönelik etkinlik ve verimlilik çalışması” genelgesi ile laboratuvar hizmetlerinde uygulanacak esaslar tanımlanmış ve her hastanenin kendi bünyesinde bir bilimsel komisyon kurarak bakanlıkça belirlenmiş bazı değişikliklerin yapılmasını klinisyenlere herhangi bir kısıtlama getirmeden laboratuvar tüketimlerinin takip ve analiz edilmesini istemektedir [23]. Aynı zamanda yine T.C. Sağlık Bakanlığı Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı'nca 06/03/2018 tarihinde “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” kapsamında sağlık hizmet sunucularında, hastaya doğru tanı konulmasını sağlamak, test sonuçlarının klinik yararlılığını artırmak ve test istemlerinin maliyet etkili olarak sürdürülebilmesi amacı ile tıbbi laboratuvarlardan gereksiz istenen test sayısını azaltıcı faaliyetleri düzenleyen “Akılcı Test İstem Prosedürü” yayınlanmıştır [24].

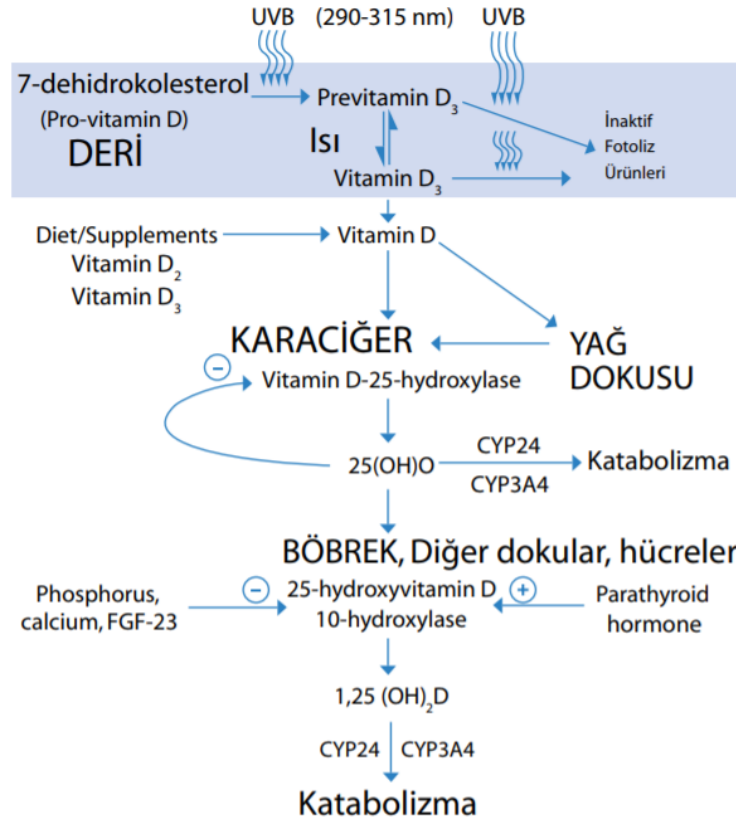
Bu çalışmada çağımızın pandemisi olarak değerlendirilen D vitamini eksikliği nedeniyle artan gereksiz D vitamini test istemlerinin sağlık sistemimiz açısından ekstra maliyetinin hesaplanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 D Vitamini Metabolizması ve Klinik Önemi

D vitamini, insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir. D vitaminin 2 formu vardır: Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol). Vitamin D<sub>3</sub> sentezinde ilk basamak, güneş veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin önce kararsız previtamin D<sub>3</sub>'e ve ardından cilt ısısıyla da vitamin D<sub>3</sub>'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. Previtamin D<sub>3</sub>, hipopigmentli ciltte UV ışığa 15 dakikalık maruziyetle maksimal düzeyde sentezlenir ancak daha fazla radyasyon maruziyeti inaktif fotoliz ürünlerine (luminosterol<sub>3</sub>, tachysterol<sub>3</sub>) dönüşür. Melanin artışı bu fotoliz ürünlerinin oluşumunu artırdığı için maksimal previtamin D<sub>3</sub> oluşumu için gerekli radyasyon maruziyet süresi de artmaktadır. Vitamin D<sub>3</sub> sentezlendikten sonra, D vitamini bağlayan proteinlere (DBP) bağlanarak hedef organlara taşınırlar. DBP'lere aynı zamanda 7-Dehidrokolesterol ve Previtamin D<sub>3</sub> de bağlanır, ancak inaktif fotoliz ürünlerine afinitesi yok denecek kadar azdır [25]. İntestinal emilim D vitaminin başka bir kaynağıdır. D vitamini, gıdalardan; vitamin D<sub>2</sub> ile zenginleştirilmiş süt, yağlı balıklar ve daha az derecede yumurtada bulunur. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Şilomikronlar lenfatik dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksi vitamin D (25OH vitamin D) oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25OH vitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D)'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D, D vitaminin fizyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi alpha-1-hidroksilaz aktivitesinde artış da görülür. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artar (Şekil 1).

1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D ince bağırsaklardan fosfor emilimini artırırken osteositlerden FGF-23 sekresyonunu da artırarak böbrekler aracılığıyla fosfor atılımını artırır ve böylece vücutta fosfor birikimini önler[26].



**Şekil 1: Vitamin D metabolizması**

Vitamin D'nin tanımlanmış 40 tan fazla metaboliti vardır [27]. Ancak bunların çoğunun yarılanma ömürleri dakikalarla ifade edilecek kadar küçük olduklarından pek de önemsenmemektedir. 25OH vitamin D'nin yarılanma ömrü, 21-30 gün iken; aktif form olan 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D'nin ise yarılanma ömrü 4-15 saattir [28-30]. Ayrıca dolaşımında 25OH vitamin D konsantrasyonu nmol/L olarak ifade edilirken; 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D ise pmol/L gibi oldukça düşük konsantrasyondadır ve 25OH vitamin D konsantrasyonu 10 nmol/L'nin altına düşmedikçe 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D konsantrasyonunda azalma görülmemektedir. Tüm bunlardan dolayı günümüzde vitamin D durumunu en iyi yansıtan: serum 25OH vitamin D düzeyidir. 25OH vitamin D düzeyi >88 ng/mL çıktığında hiperkalsiüri izlenir. Vitamin D eksikliğinin tanısında ve tedavinin takibinde 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyinin ölçülmesi de bu sebeple önemlidir.

## 2.2 D Vitamini Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde serum 25OH vitamin D ölçümünde; duyarlı, hızlı, kullanım kolaylığı, çok sayıda numuneyi rutin olarak ölçme ve kolay otomatize edilebildiği için immün yöntemler en sık kullanılan yöntemdir. Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC-MS/MS) tekniği, analitik özgüllüğü ve duyarlılığı nedeniyle ana metabolit olan 25OH vitamin D analizi için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir [31]. Ancak bu yöntemin deteksiyon limitleri bile, genellikle serum/plazmada düşük fizyolojik konsantrasyonlarda bulunan metabolitleri ölçmekte yetersiz kalmaktadır. D vitamini metabolitlerinin ölçümleri, analitlerin lipofilik doğası, taşıyıcı proteine (DBP) sıkı bağlanması, düşük iyonizasyon

verimi gibi birçok nedenden dolayı zorluklar içermektedir [32, 33] D vitamini metabolitlerinin hastalıklardaki patolojik etkilerini ve işlevlerini tam anlamıyla incelemek için özellikle 25OH vitamin D dışında az bulunan metabolitlerin de konsantrasyonlarının belirlenmesi gereklidir. Bu nedenle literatürde D vitamini metabolitlerini geniş bir aralıkta, tek veya çoklu olarak ölçebilen kütle spektrometrik yeni yöntemler sıklıkla yer almaya başlamıştır [34].

**Tablo 1: Önemli D vitamini metabolitleri**

Kısaltma	Açık Adı
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihidroksivitamin D
24,25(OH) <sub>2</sub> D	24,25-dihidroksivitamin D
1,24,25(OH) <sub>3</sub> D	1,24,25-trihidroksivitamin D
3-EPI-25(OH)D	3-epi-25-hidroksivitamin D
25(OH)D-26,23-Lakton	25-hidroksivitamin D-26,23-lakton
1,25(OH) <sub>2</sub> D-23,26-Lakton	1,25-dihidroksivitamin D-23,26-lakton
25(OH)DS	Vitamin D-3β-sulfat

### 2.2.1 25OH vitamin D

25OH vitamin D ölçümünde ilk kullanılan yöntem 1971’de bildirilen DBP’in bağlayıcı olarak kullanıldığı kompetitif protein bağlama yöntemidir. Yöntemin avantajı DBP’nin 25OHD<sub>2</sub> ile 25OHD<sub>3</sub>’ü eşit olarak tanınmasıdır. Yöntemin dezavantajları ise ölçümün 24,25(OH)<sub>2</sub>D; 25,26(OH)<sub>2</sub>D; 23-lactone gibi diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsaması ve 10 gün gibi uzun inkübasyon süresinin olmasıdır [35]. Ancak sonradan yarışmalı protein bağlama yöntemi geliştirilerek inkübasyon süresi 1 saate düşürülmüştür.

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi 1977’de geliştirilmiştir. Bu yöntemde UV dedektör kullanılmaktadır. İnterferans veren lipidlerin ve vitamin D metabolitlerinin uzaklaştırılması, 25OHD<sub>2</sub> ve 25OHD<sub>3</sub>’ün ikisinin ölçülebilmesi yöntemin en önemli özellikleridir [35, 36].

RIA yöntemi 1985’de geliştirilmiştir. Bu yöntem için numune saflaştırması gerekli değildir. Bu yöntemin uygulaması kolay ve sonuçları HPLC ile uyumludur. Yarışmalı protein bağlama ölçümdeki gibi 25OHD<sub>2</sub> ile 25OHD<sub>3</sub>’ü eşit oranda tanımakta ve diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsamaktadır. Bu nedenle 25(OH)D ölçümleri %10-20 daha yüksek bulunmaktadır [35]. ELISA yöntemi de, RIA ve kompetitif protein bağlama ölçümündeki gibi polar vitamin D metabolitlerini [24,25(OH)<sub>2</sub>D; 25,26(OH)<sub>2</sub>D; 23-lactone] ölçen bir yöntemdir.

Kemiluminesan immün ölçümler ise 25OHD<sub>2</sub> ve 25OHD<sub>3</sub> için eşit oranda spesifiktir. İmmün ölçümlerin kullanıldığı otomatize laboratuvar yöntemlerinde

duyarlılık ve ölçüm aralığı ile ilgili sınırlamalar, metabolitlerle çapraz reaksiyon gözlenmesi, maliyet gibi sorunlar sık gözlenmektedir [37]. Bu yöntemlerde organik çözücüsüz ekstraksiyon kullanılması ve 25OH vitamin D'nin antikör yapısı bozulmadan bağlayıcı proteinden ayırmanın yapılabilmesi avantajdır. Ancak tüm bu aşamalar serum numunelerindeki matriks etkisine oldukça duyarlıdır [38]. Kromatografik yöntemler ise immün analizlere göre matriks etkilerine daha az duyarlıdır.

LC-MS/MS yöntemi duyarlılık ve özgüllük açısından immün yönteme alternatif olarak önerilmektedir. LC-MS/MS ile 25OH vitamin D ölçümünde dikkat edilmesi gereken faktörler bulunmaktadır. LC-MS/MS ile serum 25OH vitamin D kantitasyonu için birçok klinik laboratuvar kendi geliştirdiği (in-house) yöntemleri kullanmaktadır. Reaktiflerin laboratuvarlarda hazırlandığı in-house yöntemlerde; kalibrasyon ve kalite kontrol için liyofilize materyaller, kararlı izotop işaretli internal standart bileşikler, numune hazırlama materyalleri, mobil fazlar kullanılmakta ve hem 25(OH)D<sub>3</sub> hem de 25(OH)D<sub>2</sub> analizi yapılabilmektedir. Ancak in-house yöntemlerde numune hazırlığı, kromatografi kolonunun seçimi, kromatografik ayırım, iyonizasyon ve kütle spektrometrik deteksiyon için gereken tüm basamaklar optimize edilerek validasyon yapılmalıdır.

### 2.2.2 1,25(OH)<sub>2</sub>D

Serum/plazma 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri; kronik granüloamatöz bozukluklarla ilişkili hiperkalsemik sendromlar ve renal hastalıkların yanı sıra 25(OH)D metabolizmasının doğuştan ve edinilmiş hastalıklarının tanısında gereklidir. Tüm steroid hormonlar gibi 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin de kantitatif analizi oldukça zordur. Dolaşımda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (20,16-70,56 pg/mL), oldukça lipofilik ve nispeten kararsızdır. Günümüzde 1,25(OH)<sub>2</sub>D analizlerinde RIA, ELISA, HPLC-UV ve LC-MS/MS yöntemleri kullanılmaktadır. RIA yöntemi 26,23-lactone<sub>2</sub>; 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>; 1,25,26(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> gibi vitamin D metabolitleri ile interferans vermektedir. Ayrıca LC-MS/MS yöntemlere göre %25 daha yüksek sonuçlar elde edilmektedir. HPLC-UV yönteminin ise düşük düzeydeki 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> için duyarlılığı iyi değildir [39].

### 2.2.3 3-Epi-25(OH)D

Son zamanlarda 25(OH)D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gibi C-3 epimerizasyon yolu ile metabolize olduğu gösterilmiştir [40]. Halen 3-epi-25(OH)D'nin biyolojik önemi aydınlatılamamıştır. C3-epimeri, özellikle 1 yaşından küçük bebeklerin serumlarında tespit edilmiştir [41]. Hepatik immatüritenin epimer üretiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür ancak erişkinlerde de 0.25-59.3 nmol/L arasında değişen 3-epi-25(OH)D konsantrasyonla bulunmuştur [42].

LC-MS/MS yöntemi ile tespit edilen total 25(OH)D'nin %9-61'i oranında 3-epi-25(OH)D bulunmaktadır. 3-epi-25(OH)D metabolitinin kimyasal yapısı 3 numaralı karbona bağlı OH grubunun konumu dışında 25OH vitamin D ile aynıdır. Her iki formu

da kütle spektrometresinde aynı kütle geçişlerine sahiptir. Bu nedenle C3 epimerinin yeterli ayrılabilmesi 25(OH)D<sub>3</sub>'ün daha yüksek ölçülmesine neden olur [43]. C3-epimerizasyon yolunun fizyolojik rolü henüz açıklanmamış olsa da 3-epi-25(OH)D'nin rutin ölçümü gelecekte önemli hale gelebilir. Günümüzde, 25OH vitamin D ölçümlerinde protein bağlama teknikleri kullanılarak olası C3-epimeri katkısı ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır.

#### 2.2.4 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; 25OH vitamin D'den sonra dolaşımda en fazla bulunan D vitamini metabolitidir. Bir sitokrom p450 enzimi olan 24-hidroksilaz (CYP24A1) ile 25(OH)D<sub>3</sub>'ün 24. karbondaki hidroksilasyonu sonucunda oluşur. 25(OH)D<sub>3</sub>'ün inaktif kataboliti olarak kabul edilir. Farmakolojik olarak uygulandığında, hayvanlarda kemik hacminde ve mekanik güçte artışa neden olduğu gösterilmiştir. İnsan serumundaki konsantrasyonları 0.7-24 nmol/L arasındadır [43]. Serum 24,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri serum 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyleri ile korelasyon gösterebilir. Son çalışmalarda 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün; vitamin D<sub>3</sub> tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde yeni bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu metabolitin kütle spektrometresinde ESI (Elektrospray iyonizasyon) ve APCİ (Atmosferik basınç kimyasal iyonizasyon) gibi iyonizasyon kaynakları ile ölçümü, düşük serum konsantrasyonları ve iyonizasyon verimsizliği nedeniyle zordur [44].

### 2.3 25OH Vitamin D Eksikliği Eşik Değerleri

D vitamini bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonu, kemiklerde mineralizasyon ve yeni osteoid doku sentezi gibi önemli fonksiyonlarından dolayı kas ve iskelet sağlığı için önemli bir yere sahiptir [45, 46]. D vitamini eksikliğinin temel bulgusu yetişkinlerde osteomalazi ve çocuklarda raşitizmdir. Ciddi vitamin D eksikliği (bazen D vitamini yetersizliği olarak adlandırılır) sekonder hiperparatiroidizm, kemik kaybına, kas zayıflığı ve yaşlı kişilerde kemik kırıklarına yatkınlığa sebep olabilir [47-49].

Vitamin D ile PTH konsantrasyonu arasında ters bir ilişki vardır. Bu ilişki, yaş, günlük kalsiyum alımı, fiziksel aktivite, renal fonksiyon, etnik köken, Mg<sup>+2</sup> düzeyleri ve DBP düzeyi gibi bir çok faktörden etkilenmektedir [50, 51]. Ayrıca 25OH vitamin D ve PTH testlerinin farklı yöntemlerle ölçülmesi: sekonder hiperparatiroidizm tanısı için gerekli 25OH vitamin D eşik değerini etkiler [50, 52]. Sonuç olarak, vitamin D eksikliğini ve yetersizliğini tanımlayan biyokimyasal kriterler konusunda net bir fikir birliği yoktur.

Lips, vitamin D yetersizliğini; görece PTH seviyelerini <% 15, 15-30 ve > %30 olarak etkileyen serum 25OH vitamin D değerlerini; hafif (10-20ng/mL), orta (5-10 ng/mL) ve ağır (<5 ng/mL) yetersizlik olarak üç grupta sınıflandırır [53]. Buna karşılık, Kuzey Amerika'dan (Holick, Heaney ve Vieth dahil) araştırmacılar, optimal serum 25OH vitamin D konsantrasyonunun 32-40 ng/mL kadar yüksek olması gerektiğini savunurlar. Türk Endokrin Metabolizma Derneği'nin önerileri ise, Serum 25OH vitamin D düzeyi;

- >150 ng/mL → Toksik
- >30 ng/mL → Yeterli
- 20-30 ng/mL → Vitamin D yetersizliği
- <20 ng/mL → Vitamin D eksikliği
- <10 ng/mL → Ciddi vitamin D eksikliği olarak kabul edilir [45].

Serum 25OH vitamin D düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir [54, 55]. Bununla birlikte, kemik sağlığı için en uygun 25OH vitamin D düzeyi konusunda görüş birliği yoktur. Amerikan Tıp Enstitüsü'nün (institute of Medicine, IOM) yeterli 25OH vitamin D düzeyini 20 ng/mL'nin üzerinde olarak kabul etmesine karşın Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) ve Amerika Geriatri Derneği (American Geriatric Society) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25OH vitamin D düzeyinin 30 ng/mL'nin üzerinde olmasını savunmaktadır [56-58]. Deride vitamin D sentezi kuzey enlemlerde ve yaşla birlikte azalmaktadır. Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Vitamin D düzeyleri ülkeler arasında hatta aynı ülkede bölgeler arsında farklılıklar gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, ülkemizde de vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu görülmektedir [59-61]. Vitamin D eksikliği yaygın olmasına rağmen gebeler dahil toplum taraması önerilmemektedir [45, 62, 63]. 25OH vitamin D için test istemi yapılırken daima akılcı laboratuvar uygulama prensipleri benimsenmelidir. Hastaların semptomları ve 25OH vitamin D konsantrasyonu arasındaki ilişkinin, D vitamini eksikliğinin yaygınlığı göz önüne alındığında her zaman tutarlı olmadığının farkında olmak gerekir. Dolayısıyla: 25OH vitamin D eksikliği yönünden sadece yüksek riskli kişilerin değerlendirilmesi önerilmektedir. Riskli gruplar Tablo 3'de listelenmiştir.

**Tablo 2: Vitamin D eksikliği nedenleri**

Yetersiz Alım/Emilim	1.Besinlerle yetersiz alım 2.Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı...) 3.Yağ malabsorpsiyonu 4.Gastrektomi 5. İnce bağırsak hastalıkları (Çölyak, inflamatuvar bağırsak...) 6. Pankreas yetersizliği
Defektli 25-hidroksilasyon	Kronik Karaciğer hastalıkları (siroz...)
Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı	1. Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital) 2. Antifungal ilaçlar (ketokonazol) Antitüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid) 3. Anti-retroviral ilaçlar 4. Glukokortikoidler
Vitamin D bağlayan protein kaybı	Nefrotik sendrom
Defektli 1 -alfa 25-hidroksilasyon	1. Hipoparatiroidi 2. Renal yetmezlik 3. 1-alfahidroksilaz eksikliği (vitamin D bağımlı rikets tip 1)
Aktif vitamin D (kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)	Hereditör vitamin D bağımlı rikets (vitamin D bağımlı rikets tip 2)

## 2.4 D Vitamin Takviyeleri

**Tablo 3: Vitamin D eksikliği için yüksek riskli gruplar**

<b>Vitamin D eksikliği riski yüksek olan gruplar</b>	
Yaşlılar (>65 yaş)	Nontravmatik (spontan) kırık oluşumu
Koyu cilt rengine sahip olanlar	Osteomalazi
Obezite	Malabsorbsiyon sendromları
Güneşte yetersiz kalma	Kronik böbrek yetmezliği
Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı	Kronik karaciğer hastalıkları
Osteoporoz	Hiperparatiroidi
Gebelik	< 5 yaş
Emziren kadınlar	

D vitamininin gebelik sırasındaki fonksiyonu, belirsizliğini sürdürmektedir [64, 65]. Gebelik sırasında yetersiz maternal D vitamini düzeyi, bebeklerin de ilk 6 aylarındaki D vitamini depolarının birikimini olumsuz yönde etkileyebilir. Özellikle 6 aydan uzun süredir,

sadece anne sütüyle beslenen bebekler, anne sütündeki D vitamini miktarının ihtiyaçlarını karşılamayacağından dolayı risk altındadır. Bu nedenle Beslenmede Bilimsel Danışma Komitesi (Scientific Advisory Committee on Nutrition), tüm gebelere ve emziren kadınlara, 6 aydan fazla sadece anne sütüyle beslenen bebeklere veya daha erken dönemdekilere (gebelikte annenin D vitamini düzeyi yeterli değilse) ve 1-4 yaş arası tüm çocuklara D vitamini desteği verilmesi gerektiğini söylemektedir [66]. Daha yakın zamanlarda, 6 ay ila 5 yaş arasındaki tüm çocukların D vitamini desteği almaları önerilmiştir [67]. D vitamini eksikliğini önlemek için IOM; ilk bir yıl infantlara günlük 400 IU D vitamini desteğinin hemen başlanılmasını, 1-70 yaş arasındakilere 600 IU/gün ve 70 yaşın üzerinelere de 800 IU/gün D vitamini desteğini önermektedir. IOM tarafından önerilen bu dozlar, 25(OH) vitamin D düzeyini kemik sağlığı için yeterli olduğu düşünülen 20 ng/mL seviyelerine çıkarabilir fakat Endokrin derneğinin önerdiği 30 ng/mL seviyeleri için yeterli değildir. Bu yüzden D vitamini eksikliğini önlemek için, Endokrin derneği kendi uygulama rehberlerinde; infantlarda ilk bir yıl için günlük 400- 1000 IU (2000 IU'ye kadar güvenli), 1-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlar için günlük 600-1000 IU (4000 IU'ye kadar güvenli), 18 yaş üzeri erişkinler için ise günlük 1500-2000 IU (10,000 IU'ye kadar güvenli) D vitamini desteği önermektedir. Bununla birlikte obez kişilerde, Malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda, glikokortikoid ve anti epileptik ilaç kullanan kişilerde yükleme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır (yükleme dozu: 6-8 hafta 100000 IU/hafta, idame dozu: 3000-6000 IU/gün) [57, 68].

Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D düzeyleri ise Tablo 4'te verilmiştir [56, 68, 69].

25OH vitamin D düzeyi 88 ng/mL üstüne çıktığında hiperkalsiüri görülür. Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dir. Verilen her 100 IU (2.5 mikrogram) D vitamini, serum 25OH vitamin D düzeyini 0.7-1 ng/mL artırır [62].

Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen alfa-kalsidiol kullanılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliğinde, tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) <30 ml/dk olanlarda kalsitriol (0.25-0.50 mikrogram/gün) kullanılmalıdır. eGFR>30 ml/dk olanlarda vitamin D suplementasyonu, normal böbrek fonksiyonu olanlardaki gibi yapılması önerilir [62]. Kalsitriolün yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemi riski yüksektir dolayısıyla serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir. Tedavide hedef, serum 25(OH) D düzeyini 30-50 ng/mL seviyesinde tutmaktır. Tedavide vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> tipleri kullanılabilir, ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D<sub>3</sub> kullanımı tercih edilmelidir. D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez.

**Tablo 4: Vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D düzeyleri**

Yaş grupları	EAR (tahmini ortalama gereksinim) IU (µg)	RDA (önerilen günlük alım) IU (µg)	UL (tolere edilebilen üst sınır) IU (µg)
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
> 70 yaş	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
Gebelik :			
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Laktasyon*			
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

\*Anne gereksinimi: 4000-6000 IU (eğer yeni doğan 400 IU/gün almıyor ise)

D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır (19-70 yaş: 1000 mg/ gün, >70 yaş: 1200 mg/ gün) [70]. Birlikte verilen kalsiyum takviyesi ile uygun dozlarda D vitamini takviyesi osteoporoz riski olan yaşlı kişilerde kırık riskini azaltabilir [71]. Bununla birlikte, osteoporozlu kişilerde (çift enerjili x-ışını görüntüleme taramaları temelinde teşhis edilen) dolaşımdaki D vitamini ölçümü gerekliliği şüphelidir çünkü tedavinin sonuçtan bağımsız olarak D vitamini takviyelerini içermesi gerekir sonuç olarak asemptomatik kişilerde yaygın şekilde D vitamini test edilmesi yararlıdır [72].

## 2.5 Laboratuvar Tıbbında Maliyet Yönetimi

Sağladığı ürünler veya hizmetler ne olursa olsun, her kuruluş parasal kaynaklarının; yönetimi, gözetimi ve muhasebesiyle ilgilenmelidir. Laboratuvarlar için de bu finansal yönetim önemlidir. Laboratuvarın finansal yönetiminde başarılı olmak için müdür yada yönetici; maliyetleri tanımlayabilmeli ve sınıflandırabilmeli, gelir ve geri ödeme arasındaki ilişkileri anlayabilmeli, bütçe sürecine aşina olmalı ve finansal oranları ve bilgileri kullanabilmelidir.

Maliyet: bir ürün veya hizmet için harcanan tedarik, emek ve genel masraflardır [73]. Bir laboratuvar için maliyet şu şekilde sınıflandırılabilir (Tablo 5)

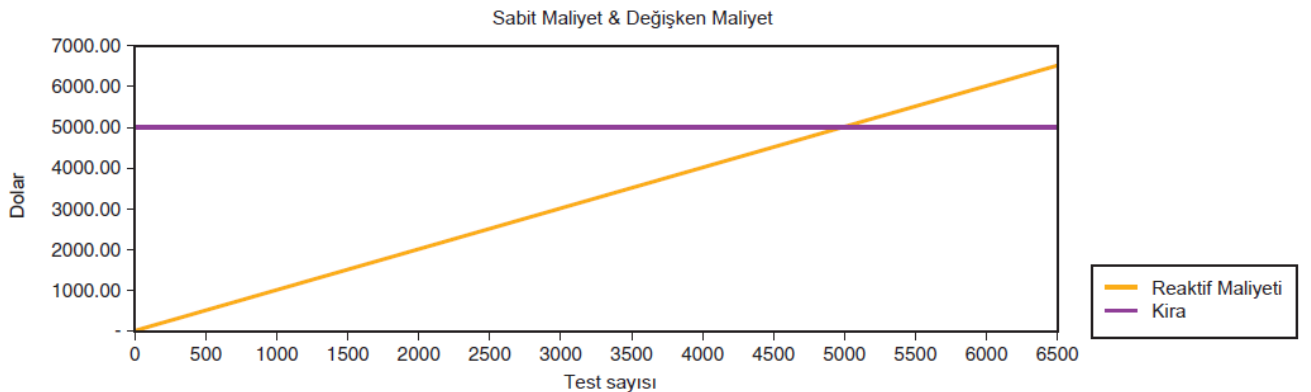
**Tablo 5: Laboratuvar Maliyet Sınıflandırması**

	Doğrudan	Dolaylı	Değişken	Sabit	Maaş	Non-salary	İşletme	Sermaye
Reaktifler								
Kontrol-kalibratörler								
Cihaz servisi								
Cihaz								
Personel giderleri								
Yönetim kadrosu								
Kira								

**Doğrudan maliyetler:** doğrudan son ürüne kolayca izlenebilecek giderlerdir. Laboratuvar ortamında son ürün faturalandırılabilir bir testtir. Örnek olarak; reaktifler, sarf malzemeleridir.

**Dolaylı maliyetler:** doğrudan faturalandırılabilir bir testle ilişkili değildir ancak son ürün için gereklidir. Dolaylı maliyetlere genellikle genel masraflar denir. Yeterlilik testleri (kontrol-kalibratörler gibi) ve işletme giderleri bu gruptadır.

**Değişken maliyetler** testlerin hacmi ile orantılı olarak değişir. Test hacmi büyüdükçe, reaktif maliyetleri de artar. Test başına reaktif maliyeti 1,00 ABD doları ise, 1000 test yapıldığında reaktif maliyeti 1000 ABD dolarıdır; 20.000 test yapıldığında, reaktif maliyeti 20.000 ABD Dolarıdır. **Sabit maliyetler**, yapılan testlerin hacmiyle değişmez. Bir laboratuvar alanını kiralamak için ayda 5000 dolar ödüyorsa, laboratuvar ayda 1000 veya 20.000 test yaparsa bu masraf aynı kalır (Şekil 2).



Şekil 2: Sabit maliyet ve değişken maliyet

Sabit maliyetler faaliyete bağlı olarak değişmediği için amaç; mümkün olduğu kadar çok üretmektir. Ne kadar fazla üretilirse birim başına maliyet o kadar düşük olur. Örneğin

şekil 2'deki sabit maliyeti ele alırsak; laboratuvar 1000 test ürettiyse test başına sabit maliyet 5,00 ABD Dolarıdır; 20.000 testte, test başına sabit maliyet 0,25 dolara düşer.

**Maaş giderleri;** laboratuvar bütçesinin yaklaşık %50 ila %70'ini oluşturmaktadır. Maaş giderleri genellikle sabit olduğundan, ölçek ekonomileri için çaba sarf etmek önemlidir. Bir çalışanın saatlik ücreti veya maaş ücreti, tüm istihdam maliyeti değildir. Sosyal Güvenlik, sağlık sigortası, öğrenim geri ödemesi, emeklilik planları ve hayat sigortası gibi yan haklar, temel maaşın üzerinde %16 ila %28 arasında ek bir gider teşkil edebilir. Ayrıca işe alım, mülakat ve seçim süreci ile de ilişkilendirilir. Bir çalışan işe alındıktan sonra; oryantasyon, eğitim ve benzeri maliyetleri de ortaya çıkar.

**İşletme maliyetleri:** bir ürün veya hizmeti üretmek için yapılan harcamalardır. Birçok öğenin yalnızca bir defalık kullanımı vardır. Bir defalık işletme maliyetlerinin örnekleri arasında reaktifler, elektrik, tek kullanımlık pipetler sayılabilir. Analitik ekipman, bilgisayarlar ve fiziksel tesis gibi diğer nesnelere ise daha uzun bir kullanım ömrü vardır. Bu kalemler **sermaye** kalemleridir. Bir ürünün sermaye kalemi olarak değerlendirilebilmesi için üç kriteri karşılaması gerekir: zaman, fiyat ve amaç. Zaman kriterini karşılamak için, maddenin 1 yıldan daha uzun bir faydalı ömre sahip olması gerekir. Minimum fiyatı 1000 ile 5000 dolar arasında belirlenmiş olmalı ve genellikle eski ekipmanı daha güvenli ve daha verimli modellerle değiştirmek veya yeni ürün veya hizmetleri desteklemek için yeni ekipman eklemek gibi bir amaç için kullanılması gerekir. Zamanla, sermaye ekipmanı değerini kaybeder. Bir sermayenin değerinin yıllık zararına amortisman denir ve bir işletmenin gelirinden düşülen yıllık bir giderdir. Amortisman nakit bir gider değildir (yani, her yıl "ödeme" yapmazsınız), ancak nakitle elde edilen bir varlığın "yıprandığını" kabul edilmesi ve sonunda değiştirilmesi gerekeceği için gerçek bir masraftır. Bir analizör henüz tam olarak amortisman tabi tutulmamışsa, hala "defter değeri" vardır.

Klinik laboratuvarlarda bir testin maliyeti genelde "raporlanabilir sonuç başına maliyet" (cost per reportable result, CPRR) üzerinden hesaplanır. Testin maliyet etkinliği de: raporlanabilir toplam hasta sonuçları/toplam test sonuçları olarak tanımlanır. Bir testin; işçilik ve tedarik maliyetleri, kalite kontrolü ve tekrarları iş akışına ve laboratuvar politikasına göre değişir. Dolayısıyla tekrarlar ve kontroller ne kadar çok yapılırsa verimlilik o kadar düşük ve CPRR de o kadar yüksek olur. Tersine test verimi arttıkça da CPRR azalır. Şekil 3'te bir testin maliyetinin ve ücretinin nasıl belirleneceğini belirlemenin çeşitli yolları gösterilmektedir.

Maliyet muhasebesi aynı zamanda farklı cihazlarda aynı testi yapan laboratuvarlar arasında veri karşılaştırmasını da mümkün kılar. Bir çalışmada, 70'ten fazla tıp merkezi laboratuvarları karşılaştırılmış ve test maliyetlerinde çok büyük farklılıklar olduğu ortaya çıkarılmış [74]. Örneğin, kreatinin testin farklı hastanelerdeki maliyeti 0,07 ila 5,88 dolar arasında değişmekteymiş. Bu farklılıklar öncelikle iş gücü dakika sayısı ve laboratuvar çalışanlarına ödenen maaştan kaynaklanmakla birlikte, kullanılan analizörün tipine, reaktif ve tedarik maliyetlerine de bağlıydı. Bu çalışma ile her hastane veya kurumsal laboratuvarların kendine özgü test-maliyet profiline sahip olduğu sonucuna varılabiliyor. Bu, maliyet muhasebesinin önemini daha da artırır çünkü laboratuvar yöneticisi gerçek test maliyetlerini yerine ekipman sağlayıcı firma tarafından belirlenen test maliyet değerlerini kullanırsa maliyet hesabında hatalara yol açacaktır. Aynı zamanda aynı firmanın farklı hastane laboratuvarları arasındaki bir testin gerçek maliyet değerini karşılaştırmak; grup içindeki en uygun maliyetli laboratuvarları belirlemek, geçmişe yönelik test maliyet veritabanlarını

oluşturmak ve buna bağlı olarak daha az verim sağlayan ve emek harcayan cihazların belirlenmesine yardımcı olacaktır.

## 2.6 Akılcı laboratuvar uygulamaları ve Minimum Test Tekrar Aralığı

Laboratuvar testlerinde son dekatlarda çok büyük teknolojik ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde binlerce analit, artık piyasada bulunan cihazlarla ölçülebilir. Mevcut analizlerin doğruluğundaki iyileştirmelerin yanı sıra istikrarlı bir şekilde yeni analizler geliştirilmektedir. Teknolojik ilerlemelerin getirdiği yeni analizlerin katkısı dışında; geriatrik hasta sayısında artış, kronik hastalığı olan hasta sayısında artış, internetten hastalık araştırma hastalığında (siberhondrik sendromu) artış; hızlı geri dönüş sürelerine sahip testlerin daha geniş bir mevcudiyeti ve hekimler tarafından malpraktis endişeleri gibi durumlardan ötürü yıldan yıla klinik laboratuvarlarda çalışılan test sayılarında artışı sağlamaktadır [9, 75, 76].

Teoride, test iyileştirmeleri hasta bakımının iyileştirilmesine yol açmalıdır. Bununla birlikte, teknik olarak doğru bir tahlilin geliştirilmesi sadece ilk adımdır [77]. Ancak hasta raporlarındaki nesnel bilgilerin %60 ile %70'inin laboratuvar bilgisi olduğu da düşünülürse, bu verilerin tıbbi karar vermedeki bütünleyici rolünün önemi ve total test sürecindeki (preanalitik-analitik ve postanalitik) hataların hastanın; tanı, tedavi ve izleminde yanlış kararlara, hastanede kalış süresine ve dolayısıyla sağlık sistemine ek bir yük getireceğini de öngörebiliriz [4, 5, 78, 79]. Örneğin: İsveçte üçüncü basamak büyük bir hastanede yıllık laboratuvar test istem sayılarında %9,3 ve laboratuvar giderlerinde %20,2 oranında artış olduğu görülmüştür [80]. Güney Afrika'daki eyalet sağlık bütçeleri, klinisyenler tarafından çok fazla istenen laboratuvar testleri nedeniyle izin verilen limitleri aştığı söylenmektedir [81]. Özellikle bu test tanısal bir test ise; yanlış pozitif sonuçlardan kaynaklı hastada gereksiz bir anksiyete ve ileri araştırmalara ve bundan dolayı maliyet problemlerine (Ulysses Sendromu) [82]; yanlış negatif sonuçlardan dolayı ise erken dönemde tedavi şansını kaçırma, daha ağır psikolojik ve mali problemlerine yol açabilir. Örneğin pozitif bir 1000 \$ biyopsi veya görüntüleme çalışmasına yol açan 50\$'lık bir laboratuvar testini ele alalım. Eğer bu test %95 spesifik (yani %5 yanlış pozitif) ise, bu teste ihtiyaç duymayan bir hasta için istem yapmanın toplam maliyet etkisi  $50\$ + (1000\$ * 0,05) = 100\$$  veya testin doğrudan maliyetinin iki katıdır. Dolayısıyla hastaları yanlış pozitiflere maruz bırakmanın, hem fiziksel hem duygusal hem de ekonomik etkisi önemli olacaktır [[83, 84].

2015 yılında yayınlanan ve Tahran Üniversitesi'nin Tıp ve İstatistik bölümünün ortak çalışmasıyla yapılan bir araştırmada klinik laboratuvarlarının sık karşılaştığı problemleri ve olası etkilerini akıllı bir tablo halinde (dashboard) gösterdiklerinde ortaya çıkan; sarf malzeme ve aksesuarlarının tedarik sorunları, hastane bilgi sistemi ile ilgili sorunlar, klinik laboratuvarın diğer klinik birimlerle olan iletişim aksaklıkları, eğitim ve tecrübe eksiklikleri gibi ana başlıkların neden olduğu problemlerden kaynaklı; analiz gecikmesi, laboratuvar geri dönüş süresinin (turn around time, TAT) uzaması, numune reddi, numune tekrar istemi, uygunsuz numune istemi gibi birçok olası etkenlere bağlı maliyet artışının kaçınılmaz olduğu belirtilmektedir [85]. TAT uzamasına bağlı hastanın hastanede kalış süresi ve dolayısıyla yatak masrafları gibi hastane giderleri, ekstra maliyet oluşturmaktadır [86]. Yine benzer başka bir çalışmada numune transportunda gecikme, yetersiz numune, hemolizli numune, ikterik

veya lipemik numune, uygun olmayan numune tüpü, yanlış barkodlama, barkodsuz numune tüpleri, yanlış depolama, hastanın yetersiz bilgilendirilmesi (açlık, özel diyet, ilaç kullanımı gibi birçok total test süreçlerinden (preanalitik, analitik ve postanalitik) dolayı; numune reddine, TAT uzamasına ve numunenin tekrarlanmasına bağlı maliyet artışından söz edilebilir [87-90].

Uygunsuz test istemi ile ilgili literatürlerde bir çok farklı tanımlamalar mevcuttur. Uygunsuz test istemi tanım olarak sadece gereğinden çok istenen testleri değil aynı zamanda gereğinden az istenmesi veya testin yanlış yerde kullanımı olarak da kabul edilir. En geniş anlamında, uygunsuz test istemi; yanlış hastada, yanlış zamanda, yanlış şekilde ya da yanlış test için istem yapılmasıdır. Dolayısıyla testin belirlenmiş ve genel kabul görmüş istem sıklığının dışında isteniyor olması; eksik veya fazla test istemine neden olacaktır. Bu nedenle aslında testin yönetimi karmaşıktır ve izlenmesi için göstergeleri belirlemek zordur. Doğru test yönetiminde temel adımın hangi testlerin, hangi sıklıkta, hangi klinisyenler tarafından ve hangi amaç için istendiğini anlamak olduğu açıktır [76, 91].

Uygunsuz testler sadece finansal maliyetlerin artmasına değil aynı zamanda hasta kaygısının artmasına, iyatrojenik anemiye ve hasta memnuniyetsizliğine de sebep olur [78, 92]. Dolayısıyla gereksiz testlerin ortadan kaldırılması; maliyeti düşürmek, yanlış anormal sonuçların işleyişini ortadan kaldırmak ve iyatrojenik anemiyi azaltmak gibi bir dizi yararlar sonuçlanabilir [91].

Tüm bu durumlar, birçok araştırmacının da belirttiği gibi uluslararası alanda giderek daha fazla dikkat çeken konu haline gelmekte ve klinik laboratuvar yöneticilerini yeni yaklaşımlar ve yönetim gereçlerini bulmaya zorlamaktadır [91]. Uygunsuz veya gereksiz testleri azaltarak artan istemleri yönetmek ve testlerin klinik olarak kullanımını optimize etmek adına; kılavuz kullanımının yaygınlaştırılması, test istem sayısının kısıtlanması, standart laboratuvar formundan test veya testlerin silinmesi, klinisyenleri test istem davranışları konusunda bilgilendirme, finansal modelleme, Electronic gate-keeping (eGK, (otomatik test istemini reddetme MTTA'ya uymuyorsa), MTTA'nı getirme, eğitim, denetim ve geri bildirim, akılcı laboratuvar kullanımına geçme gibi birçok rapor edilmiş stratejiler vardır [15, 93, 94]. Sadece eğitim denetim ve bilgilendirme toplantılarına bağlı müdahaleler, test istem sayılarında orta düzey veya geçici etki sağlarken, test istemlerinin kısıtlanması ve klinik karar destek sisteminin kurulmasının etkisi çok daha büyüktür [95]. Hem etkili hem de basit uygulanabilir olmasından dolayı MTTA uygulaması birçok laboratuvarlar tarafından da benimsenmiştir [9]. MTTA; testin biyolojik yarı ömrüne, tedavi ve izlem gereksinimlerine, belirlenmiş rehberler ve özel klinik durumlarına dayandırılarak belirlenen ve bir testin tekrarlanmasından önce gerekli olan asgari süre olarak tanımlanabilir. MTTA üzerine orijinal çalışma, ACB desteğiyle gerçekleştirilmiş ve 2013 yılında yayınlanmıştır [21]. Uygunsuz test istemlerini azaltmaya yönelik yapılan bazı çalışmalarda toplamda %15 veya daha fazlası oranında test sayısında azalma olduğu görülebilir [75, 96, 97].

## **3 GEREÇ ve YÖNTEM**

### **3.1 Çalışmanın Tasarımı**

Çalışma retrospektif olarak tasarlandı. Çalışmaya ait verileri oluşturan, Ocak 2013-Aralık 2017 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine, polikliniklerine başvuran ve servislerde tedavi gören yatan hasta sayıları ile birlikte biyokimya test sayılarına ait bilgiler FONET laboratuvar işletim sistemi istatistik modülünden elde edildi.

### **3.2 Çalışmaya Dahil Edilen Analit(ler)**

Çalışmamızda 25OH vitamin D testine ait test çalışma sayıları 2013 Ocak – 2017 Aralık dönemine kadar aylık olarak laboratuvar işletim sisteminden elde edilip Microsoft Excel formatında kaydedildi.

### **3.3 Sayısal Analiz ve İstatistik**

İstatistik için Microsoft Excelve IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı.

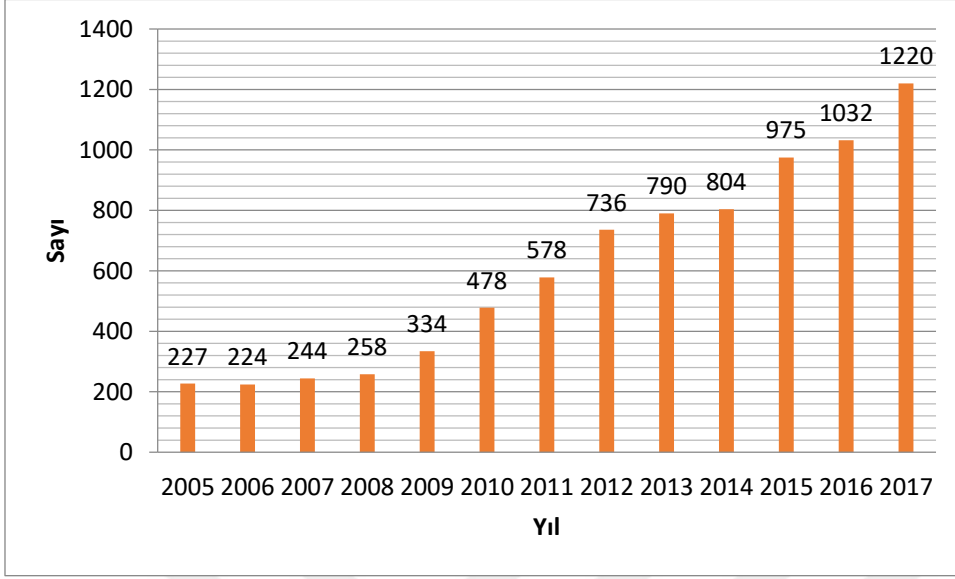
25OH vitamin D testine ait test çalışma sayıları tüm hastalar için ( acil, poliklinik ve yatan hasta) nominal değer olarak 2013 yılı ile karşılaştırıldı ve hasta sayılarına oranlayarak değerlendirildi. Aşağıda da özetlendiği gibi rehberlerden elde edilen önerilere göre öneri-1 öneri-2 ve öneri-3 kriterlerine uyularak gereksiz test istem sayıları hesaplandı ve her yıl için bu sayılardaki değişimler nominal ve yüzdesel olarak belirlendi.

Öneri-1: 25OH vitamin D sonucuna bakılmaksızın 3 ay içinde tekrarlanan veya yılda 2'den fazla tekrarlan istemlerin gereksiz olduğu belirtilmektedir.

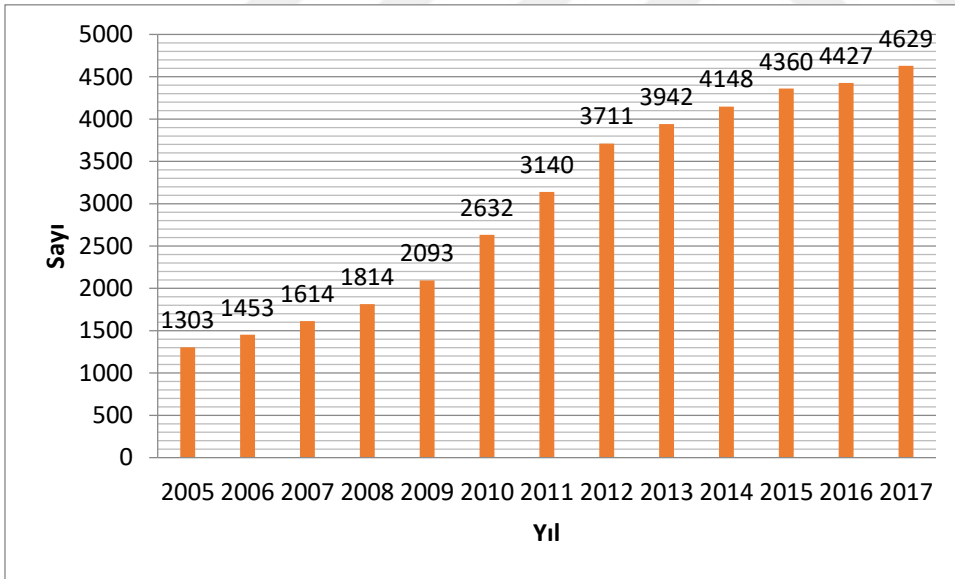
Öneri-2: 25OH vitamin D konsantrasyonu normal seviyelerde ( $\geq 30$  ng/mL) ise 1 yıl içerisinde tekrarı önerilmemektedir.

Öneri-3: 75 nmol/L'nin (30 ng/mL) üzerindeyse 25OH vitamin D için minimum tekrar test aralığı 3-4 ay/yılda en fazla 2 kez olarak belirtilmektedir.

## 4. BULGULAR



**Grafik 1: Yıllara göre Cochrane Abstract key words "Vitamin D" yayın sayısı.**



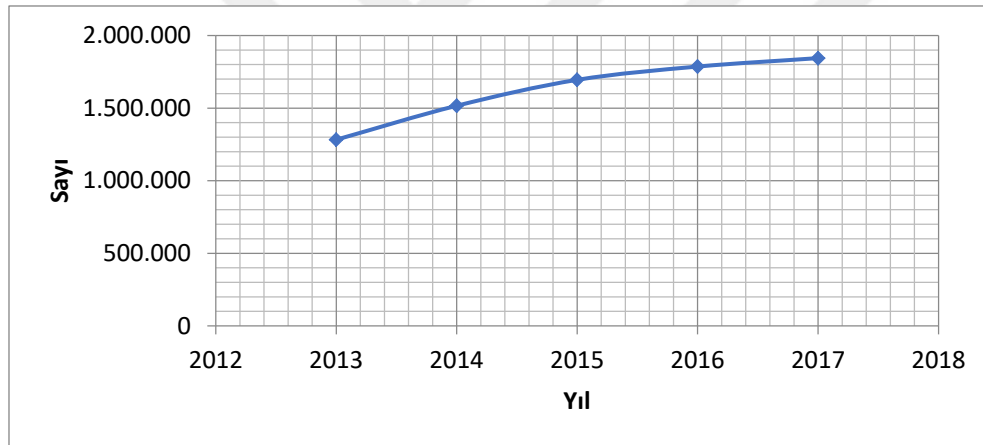
**Grafik 2: Yıllara göre Pubmed Title/Abstract "Vitamin D" yayın sayısı.**

Yıllara göre ANEAH'ne başvuran hasta sayıları ile 25OH vitamin D istem sayılarını incelediğimizde; 2013 yılında 1.282.589 hasta başvurmuş, 18.193 25OH vitamin D istemi yapılmıştır, 2014 yılında hasta sayısı 1.516.323 ve 25OH vitamin D istem sayısı 32.873, 2015 yılında 1.694.780 hasta başvurmuş ve 43.044 25OH vitaminD istemi yapılmıştır. 2016 ve

2017 yıllarında sırası ile 1.786.230 ve 1.844.443 hasta başvurmuş, 74.722 ve 64.245 25OH vitamin D istemi yapılmıştır (Tablo 6, Grafik 3).

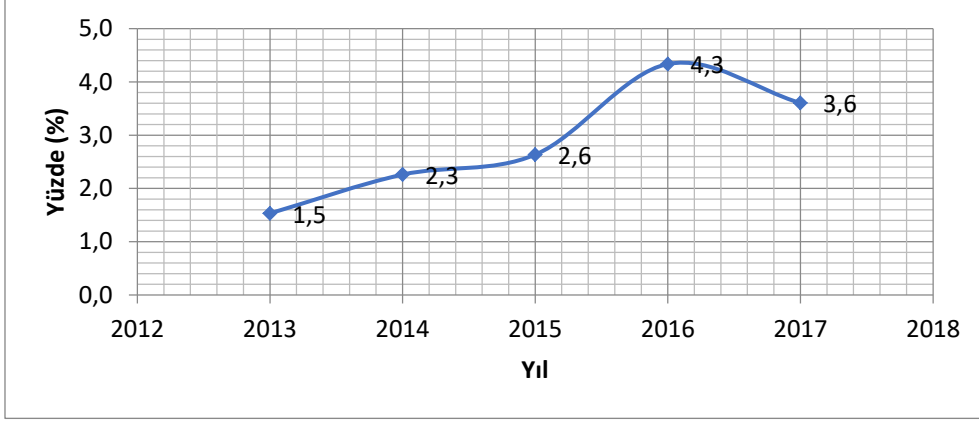
**Tablo 6: Yıllara göre toplam hasta sayısı , 25OH vitamin D istemleri ile 25OH vitamin D konsantrasyonlarının ortalama ve ortanca değerleri**

Yıl	Hasta sayısı	25OH vitamin D istem sayısı	25OH vitamin D ortalama (ng/mL)	25OH Vitamin D ortanca (ng/mL)
2013	1.282.589	18.193	16	12
2014	1.516.323	32.873	18	15
2015	1.694.780	43.044	18	14
2016	1.786.230	74.722	18	15
2017	1.844.443	64.245	20	17
<b>toplam</b>	<b>8.124.365</b>	<b>233.077</b>		



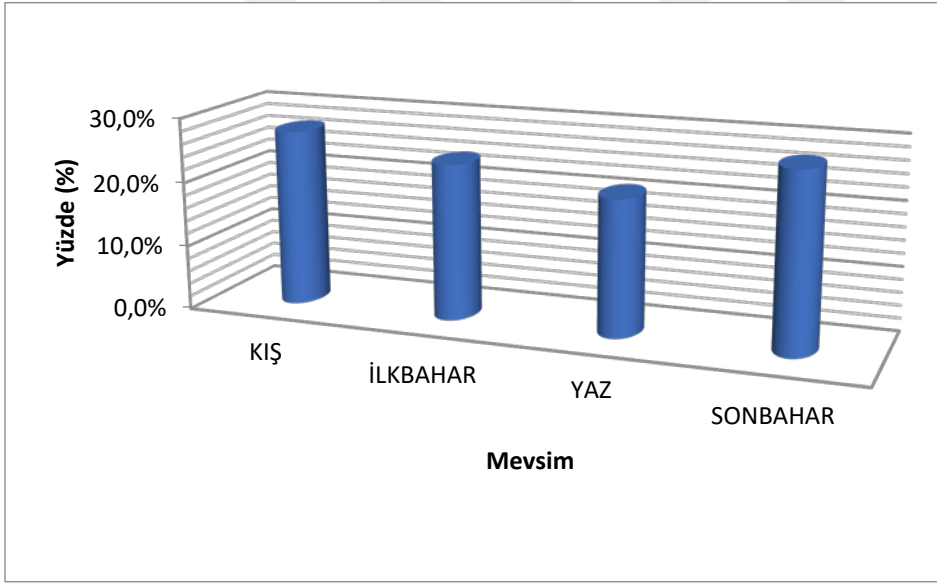
**Grafik 3: Yıllara göre toplam hasta sayısı.**

Yıllara göre hasta sayısına oranla 25OH vitamin D istem yüzdesi; 2013 yılında %1,53, 2014 yılında %2,26, 2015 yılında %2,63, 2016 yılında %4,34 ve 2017 yılında %3,6 olarak bulundu (Grafik 4).



**Grafik 4: Toplam hasta sayısına oranla 25OH vitamin D istem yüzdeleri.**

Mevsimlere göre 25OH vitamin D istem yüzdeleri karşılaştırıldığında; en sık 25OH vitamin D isteminin kış ve sonbahar mevsiminde (%27,4) yapıldığı, ikinci sıklıkta ilkbahar mevsiminde (%24,1), en az ise yaz mevsiminde (%21,1) yapıldığı görüldü (Grafik5).



**Grafik 5 : Mevsimlere göre 25OH vitamin D istem yüzdeleri.**

2013-2017 yıllarında mükerrer istenen 25OH vitamin D istem sayıları, ortalama ve ortanca değerleri Tablo7’de verilmektedir. Mükerrer istemlerin sayısal olarak en çok 2016 (28.175 test) yılında en az 2015 (6.500 test) yılında yapıldığı görülmektedir. Ancak mükerrer istemlerin aynı yıl içerisindeki 25OH vitamin D istemlerine oranlandığında en çok 2013 yılı en az da 2017 yılında yapıldığı görüldü.

**Tablo 7: Yıllara göre toplam mükerrer 25OH vitamin D test istem sayıları, ortalama ve ortanca değerleri ile konsantrasyonlara göre oranları.**

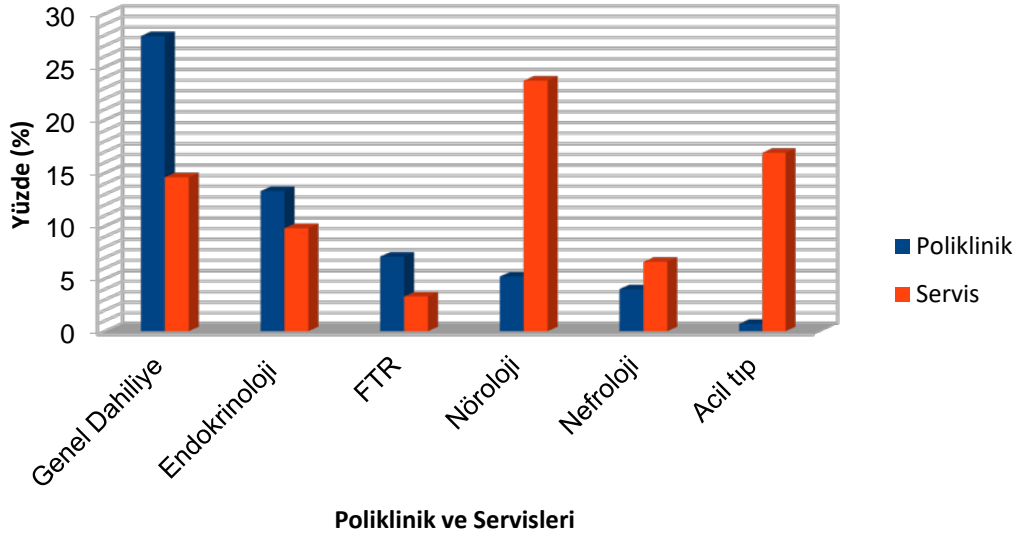
<b>Yıl</b>	<b>Mükerrer 25OH Vitamin D ortalama (ng/mL)</b>	<b>Mükerrer 25OH Vitamin D medyan (ng/mL)</b>	<b>&lt;30 (ng/mL)</b>	<b>&lt;10 (ng/mL)</b>	<b>Mükerrer test sayısı</b>
<b>2013</b>	16	12	16.082 (%88)	8.000 (%44)	8.254
<b>2014</b>	18	15	29.165 (%89)	9.041 (%28)	12.416
<b>2015</b>	18	14	37.972 (%88)	12.471 (%29)	6.540
<b>2016</b>	19	16	67.249 (%90)	19.516 (%26)	28.175
<b>2017</b>	21	17	53.033 (%83)	14.741 (%23)	11.269

Yıllara göre 25OH vitamin D'nin konsantrasyonlarının cinsiyete göre sayı ve oranları Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 8: Yıllara göre 25OH vitamin D yeterlilik düzeylerinin sayısı ve yüzdeleri ile cinsiyete göre dağılımı.**

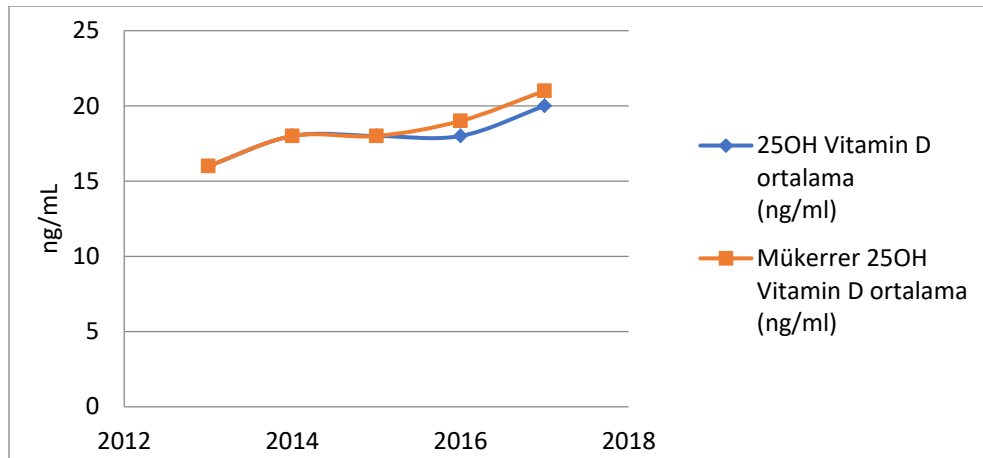
Yıl		Sayı (%)	Erkek %	Kadın %
2013	<10	1574 (45,68)	21,03	78,97
	10-30	1349 (39,15)	29,87	70,13
	30-150	523 (15,18)	22,18	77,82
	>150	0	0,00	0,00
	>200	0	0,00	0,00
2014	<10	1995 (28,70)	23,81	76,19
	10-30	3978 (52,23)	32,78	67,22
	30-150	975 (14,03)	22,36	77,64
	>150	2 (0,03)	0,00	100,00
	>200	1 (0,01)	0,00	100,00
2015	<10	2393 (29,93)	28,37	71,63
	10-30	4364 (54,58)	35,91	64,09
	30-150	1233 (15,43)	24,66	75,34
	>150	4 (0,05)	0,00	100,00
	>200	1 (0,01)	100,00	0,00
2016	<10	3641 (27,58)	30,95	69,05
	10-30	7737 (58,61)	38,84	61,16
	30-150	1797 (13,61)	30,16	69,84
	>150	13 (0,10)	15,38	84,62
	>200	13 (0,10)	0,00	100,00
2017	<10	2620 (25,06)	25,38	74,62
	10-30	5489 (52,51)	36,58	63,42
	30-150	2340 (22,39)	32,44	67,56
	>150	3 (0,03)	0,00	100,00
	>200	1 (0,01)	0,00	100,00

2013-2017 yılları arasında toplam 233.094 25OH vitamin D istemlerinin 217.348'i (%93,25'i) polikliniklere başvuran hastalardan, 15.746'sı (%6.75'i) ise servislerde yatan hastalardan istenmişti. Poliklinik hastalarında en çok Genel Dahiliye polikliniği hastalarından (60.723 kişi, %27,9) ikinci sıklıkta ise Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvuran hastalardan (28.927 kişi, %13,3) 25OH vitamin D istemi yapılmıştır. Servislerde yatan hastalardan 25OH vitamin D istemlerini değerlendirdiğimizde; en çok Nöroloji servisinden (3724, %23,7), ikinci sıklıkta ise Acil Serviste yatan hastalarda (2666, %16,9) üçüncü sıklıkta Genel Dahiliye servisinde yatan hastalardan (2303, %14,6) istem yapıldığını tespit ettik (Gafik 6).



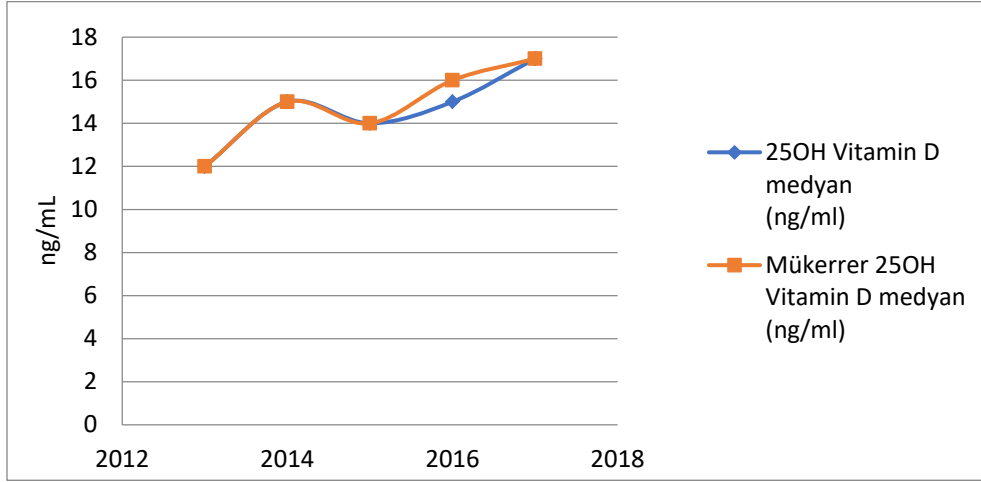
**Grafik 6: En çok 25OH vitamin D istemi yapılan poliklinik ve servisler ile istem yüzdeleri.**

2013-2017 yıllarında 25OH vitamin D ve mükerrer25OH vitamin D istemlerinin ortalama ve ortanca değerleri Grafik 7 ve Grafik 8'de verilmektedir.



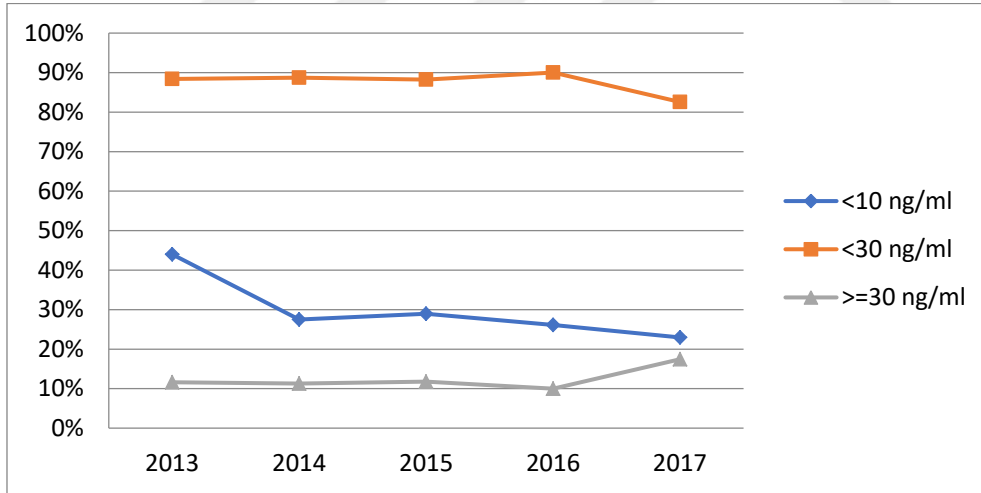
**Grafik 7: Yıllara göre 25OH vitamin D ve mükerrer 25OH vitamin D**

ortalaması.

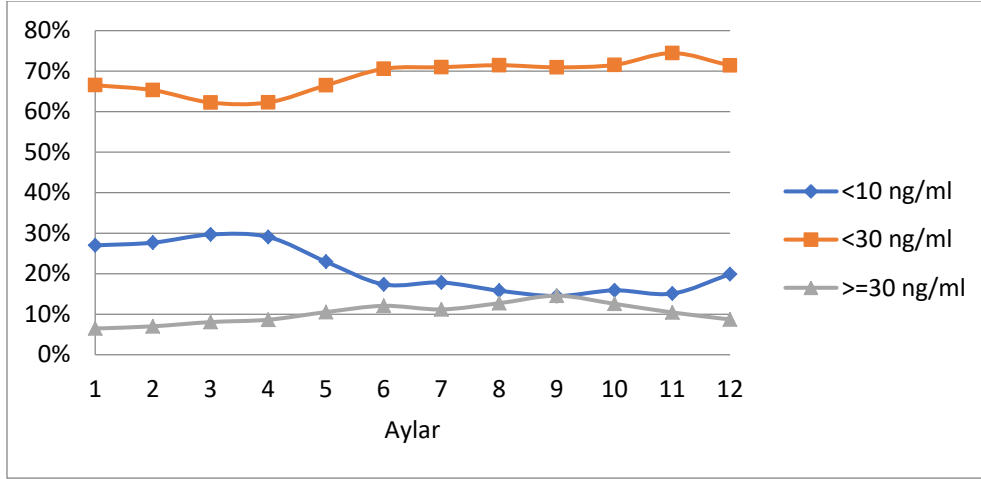


**Grafik 8: Yıllara göre 25OH vitamin D ve mükerrer 25OH vitamin D medyan değerleri.**

Yıllar ve aylara göre 25OH vitamin D testi istemlerindeki yeterlilik düzeylerine göre oranlar grafik 9 ve 10'da verilmektedir.



**Grafik 9: Yıllara göre 25OH vitamin D düzeylerinin yüzdeleri.**



**Grafik 10: Aylara göre 5 yıl ortalama 25OH vitamin D düzeylerinin yüzdeleri.**

2013-2017 yılları içerisinde Öneri 1, Öneri 2 ve Öneri 3'e göre, gereksiz 25OH vitamin D testi istem sayıları, gereksiz istemlerin o yıl 25OH vitamin D istemlerine ve mükerrer 25OH vitamin D istemlerine oranı incelendiğinde; Öneri 1'e göre gereksiz istemlerin ve oranların en fazla, Öneri 3'e göre ise gereksiz istemlerin ve oranların en az olduğunu gördük (Tablo 10)

**Tablo 9: Gereksiz 25OH vitamin D istemlerinin öneriler ve yıllar içerisindeki sayı ve oranları.**

Yıl	Öneriler	Gereksiz istem sayıları	Gereksiz istemlerin tüm 25OH vitamin D istemine oranı %	Gereksiz istemlerin mükerrer 25OH vitamin D istemine oranı %
2013	Öneri 1	1.847	22,4	10,2
	Öneri2	652	7,9	3,6
	Öneri 3	164	2,0	0,9
2014	Öneri 1	3.041	24,5	9,3
	Öneri2	722	5,8	2,2
	Öneri 3	341	2,7	1,0
2015	Öneri 1	3.340	51,1	7,8
	Öneri2	935	14,3	2,2
	Öneri 3	415	6,3	1,0
2016	Öneri 1	9.548	33,9	12,8
	Öneri2	3.061	10,9	4,1
	Öneri 3	1.039	3,7	1,4
2017	Öneri 1	5.256	46,6	8,2
	Öneri2	2.053	18,2	3,2
	Öneri 3	916	8,1	1,4

2013-2017 yılları arasında toplam 233.077 25OH vitamin D istemi yapılmıştır. Bu istemlerin 66.654'ü mükerrer istemlerdir.

Mükerrer istemler Öneri 1'e göre değerlendirildiğinde; 23.032 testin gereksiz istem olduğunu (tüm 25OH vitamin D istemlerinin %9,9'u, mükerrer istemlerin ise %34,6'sı) bulduk.

Mükerrer istemler Öneri 2'ye göre değerlendirildiğinde; 29.576 testin 25OH vitamin D düzeyi >30ng/mL ve 7.423 25OH vitamin D istemi gereksizdi. Bu toplam 25OH Vitamin D istemlerinin %3,2'sini, mükerrer istemlerin %11,1'ini, 25OH vitamin D düzeyi  $\geq$ 30ng/mL

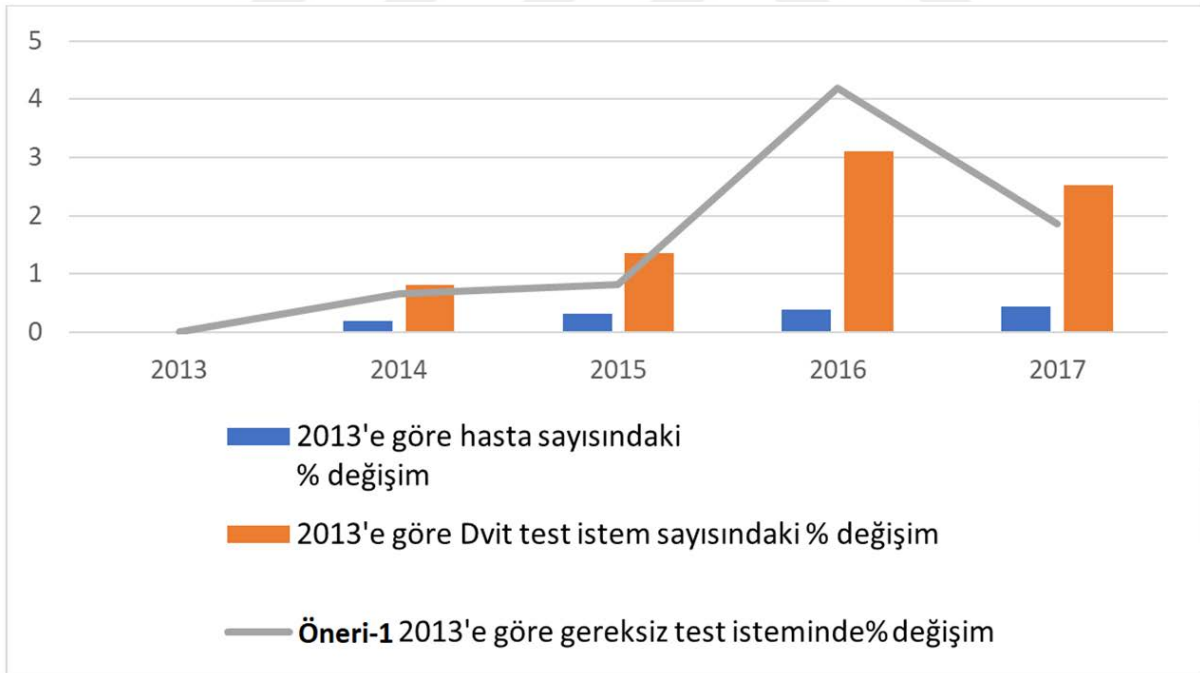
olan test istemlerinin %25,1'ini ve 25OH vitamin D sonucu  $\geq 30\text{ng/mL}$  olan mükerrer test istemlerinin %80'ini oluşturmaktadır.

Öneri 3'e göre değerlendirme yapıldığında; 2.875 testin gereksiz istem olduğu görüldü. Bu gereksiz istemlerin tüm 25OH vitamin D istemlerine oranı%1,2 idi. Bu sayı mükerrer istemlerin %11,1'ini, 25OH vitamin D konsantrasyonu  $\geq 30\text{ng/mL}$  olan testlerin %9,7'sini ve 25OH vitamin D konsantrasyonu  $\geq 30\text{ng/mL}$  olan mükerrer testlerin ise %31,1'ini oluşturmaktadır.

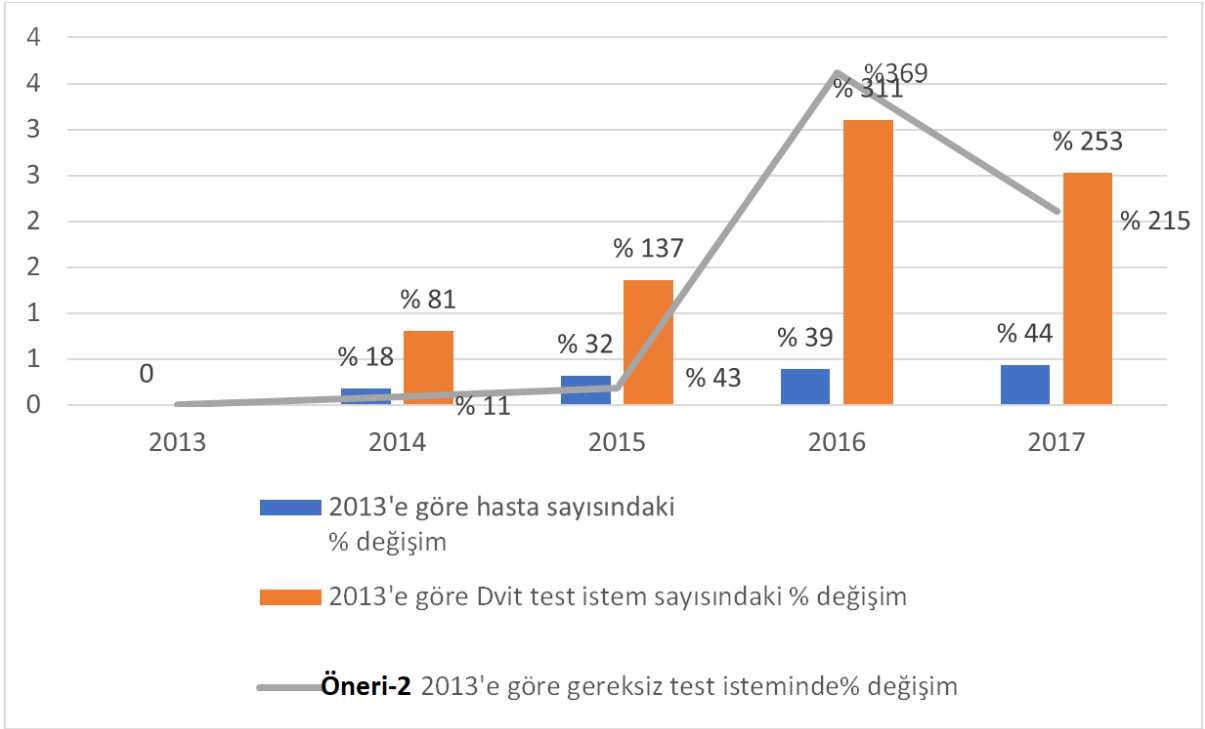
2013 yılı ile karşılaştırıldığında; hasta sayısı 2014 yılında %18, 2015 yılında %32, 2016 yılında %39 ve 2017 yılında ise %44 oranında artmıştı. 2013 yılı ile karşılaştırıldığında; 25OH vitamin D istemleri ise 2014 yılında %81, 2015 yılında %137, 2016 yılında %311 ve 2017 yılında %253 oranında artmıştı. Öneri 1'e göre 2013 yılı ile karşılaştırıldığında gereksiz 25OH vitamin D istemleri; 2014 %65, 2015 yılında %81, 2016 yılında %417 ve 2017 yılında ise %185 oranında artmıştı (Grafik 11).

Öneri 2 kriter alındığında ve 2013 yılı ile karşılaştırıldığında gereksiz 25OH vitamin D istemindeki artışlar; 2014 yılında %11, 2015 yılında %43, 2016 yılında %369 ve 2017 yılında %215 idi (Grafik 12).

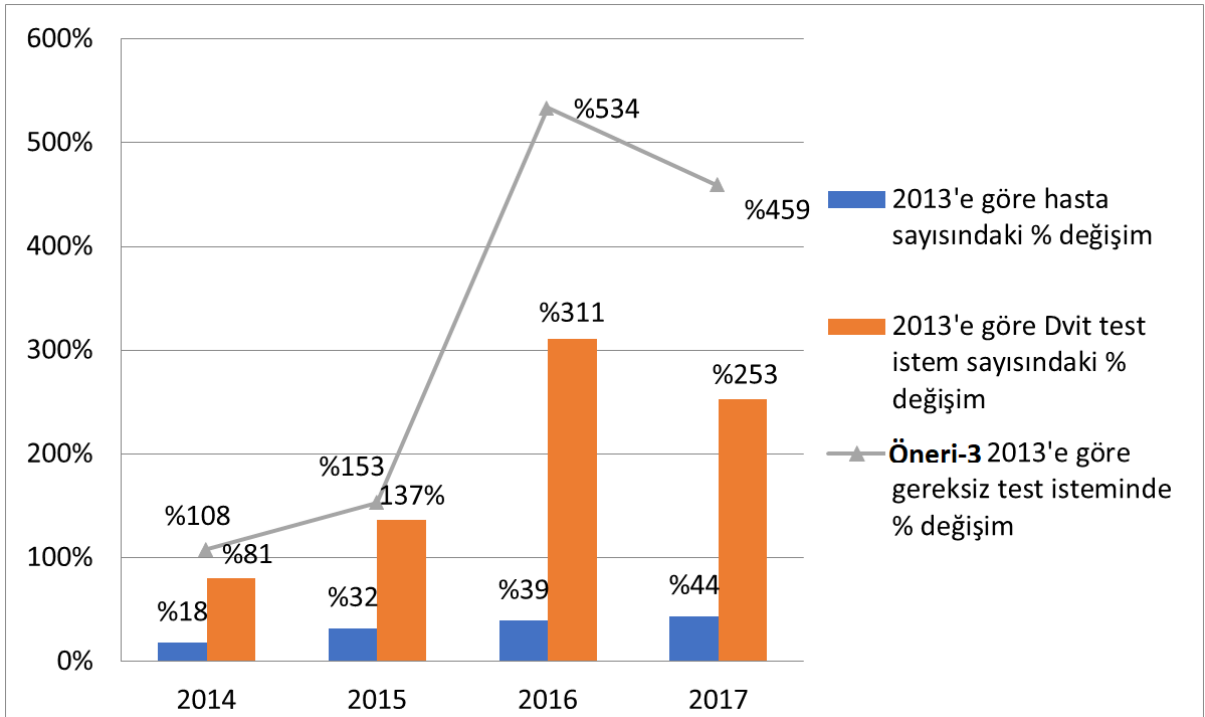
Öneri 3'e göre gereksiz 25OH vitamin D istemlerindeki artış 2014 yılında %108, 2015 yılında %153, 2016 yılında %534 ve 2017 yılında %459 idi (Grafik 13).



**Grafik 11: Öneri-1'e göre 2013 yılı ile karşılaştırıldığında hasta sayısı, 25OH vitamin D istem sayısı – ve gereksiz test sayılarındaki yüzde(%) değişimler.**

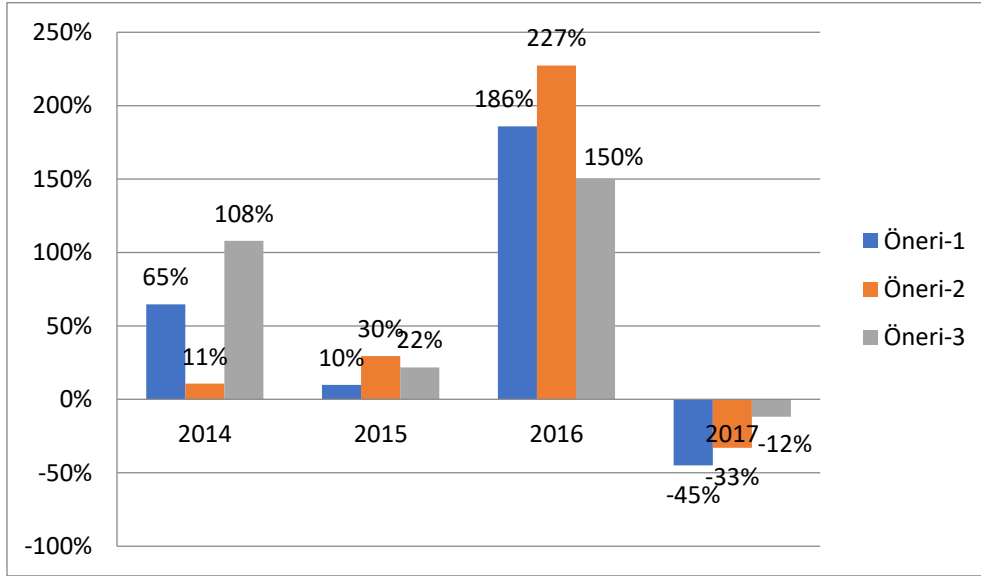


**Grafik 12: Öneri-2'ye göre 2013 yılı ile karşılaştırıldığında hasta sayısı, 25OH vitamin D istem sayısı ve gereksiz 25OH vitamin D testi istem sayılarındaki yüzde(%) değişimler.**



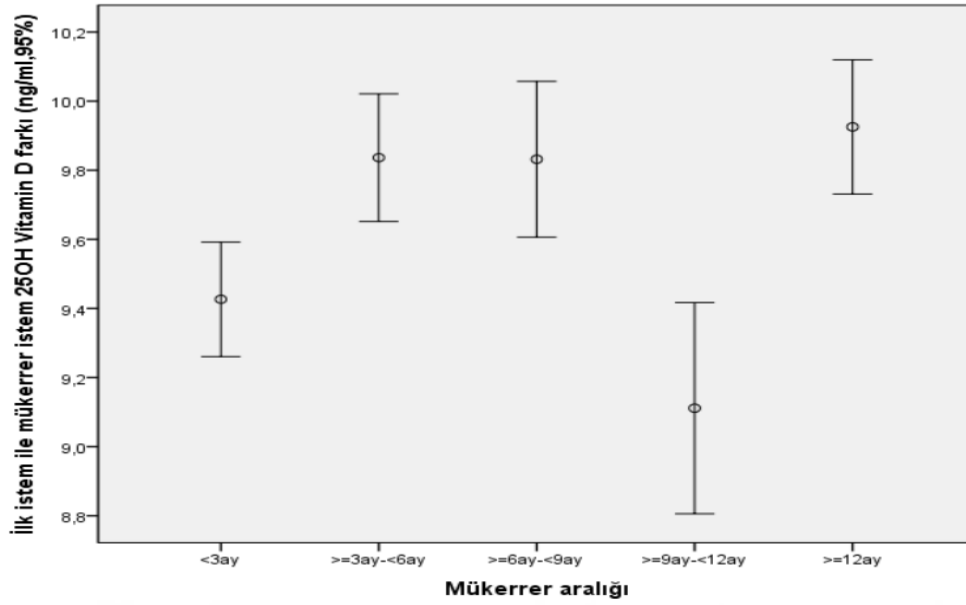
**Grafik 13: Öneri-3'e göre 2013 yılı ile karşılaştırıldığında hasta sayısı, 25OH vitamin D istem sayısı ve gereksiz 25OH vitamin D testi sayılarındaki yüzde(%) değişimler.**

Bir önceki yıl ile karşılaştırıldığında, Öneri 1, 2 ve 3 kriterlerine göre gereksiz 25 OH vitamin D isteminde artış, 2014 yılında sırası ile; %65, %11 ve %108 , 2015 yılında; %10, %30 ve %22, 2016 yılında; %186, %227 ve %150 2017 yılında; -%45, -%33 ve -%12 idi (Grafik 14).



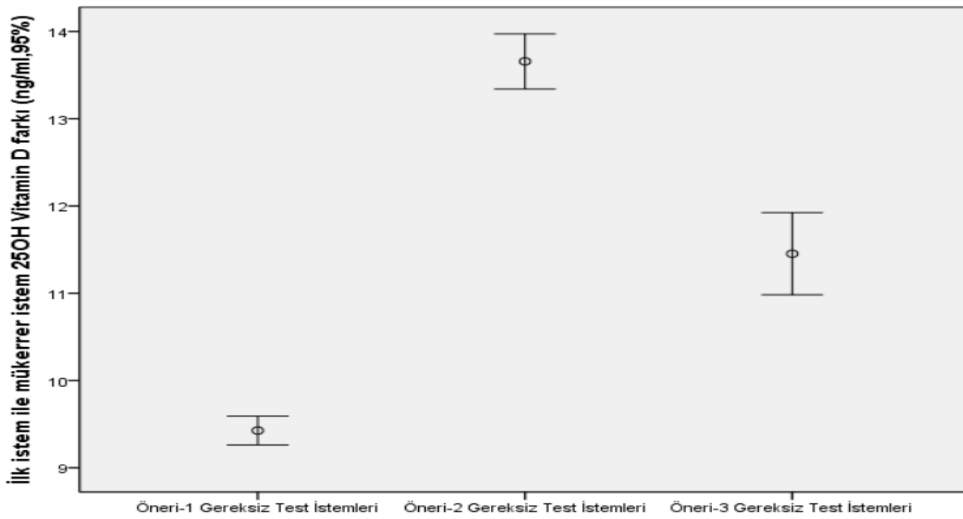
**Grafik 14: Bir önceki yıla oranla Öneri 1, 2 ve 3'e göre gereksiz test istemlerindeki yüzde (%) değişimler.**

Önerilerden bağımsız olarak mükerrer istem sıklığını; 3 aydan az, 3-6 ay, 6-9 ay, 9-12 ay ve 12 aydan fazla olacak şekilde gruplandırdık ve hastanı ilk istemdeki 25OH vitamin D konsantrasyonu ile mükerrer istemdeki 25OH vitamin D konsantrasyonları karşılaştırdık. Her iki 25OH vitamin D düzeyindeki farkın en fazla 9-12 ay içerisinde yapılan mükerrer istemlerde olduğunu en az farkın ise 3 aydan önce yapılan mükerrer istemlerde olduğunu gördük (Grafik 15).



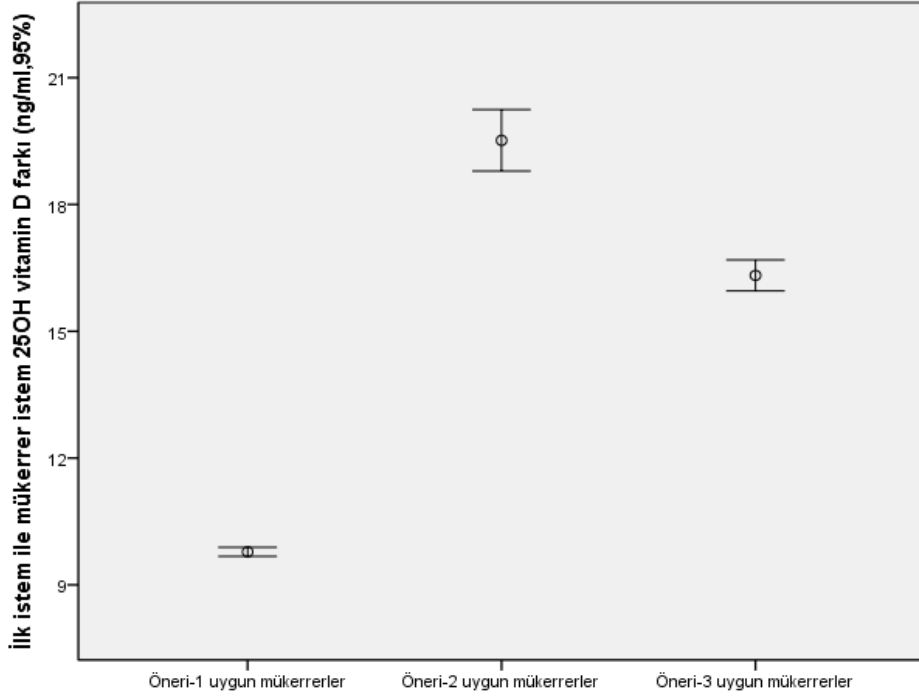
**Grafik 15: Mükerrer istem zamanlarına göre ilk istem ile ikinci istemin 25OH vitamin D düzeylerindeki farkları dağılımı.**

Öneriler 1, 2 ve 3'e göre ilk istenen 25OH vitamin D konsantrasyonları ile gereksiz istenen 25OH vitamin D konsantrasyonları arasındaki farkı incelediğimizde, Öneri 1'de 25OH vitamin D konsantrasyon farkının Öneri 1'de en az olduğunu Öneri 2'de ise en fazla olduğunu gördük (Grafik16,18)

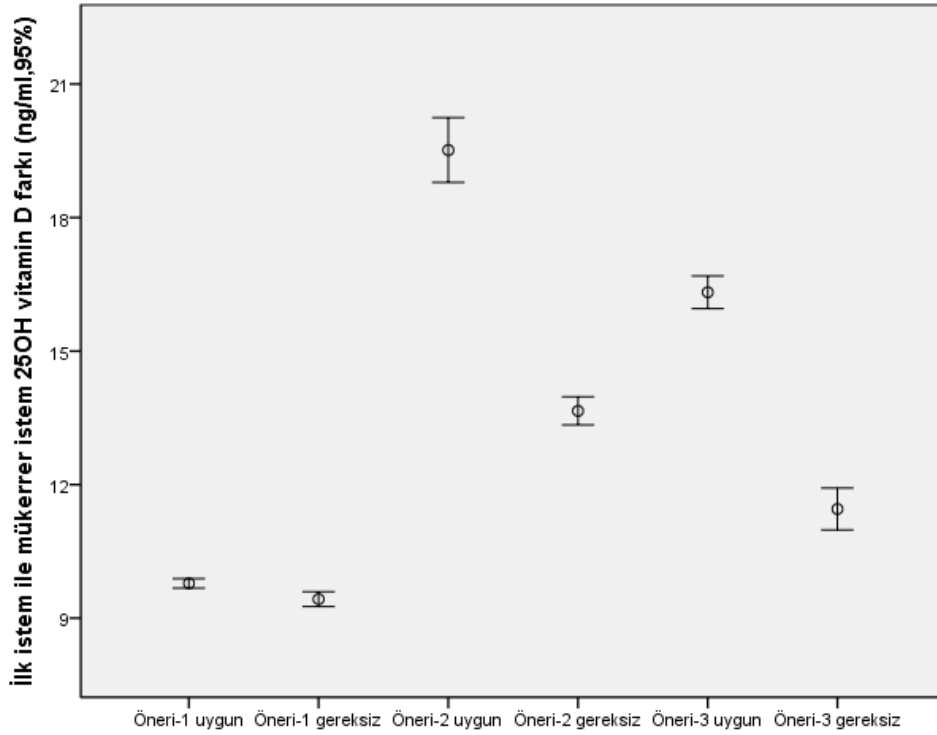


**Grafik 16: Önerilere göre ilk istem ile gereksiz ikinci istemin 25OH vitamin D düzeylerindeki farkların dağılımı.**

İlk istenen 25OH vitamin D konsantrasyonu ile Öneri 1, 2 ve 3'e göre uygun sıklıkta mükerrer istenen 25OH vitamin D konsantrasyonları arasındaki değişimi incelediğimizde; Öneri 2'de farkın en fazla, Öneri 1'de ise farkın en az olduğunu gördük (Grafik 17,18).



**Grafik 17: Önerilere göre uygun sıklıkta yapılan ilk istem ile ikinci istemin 25OH vitamin D düzeylerindeki farkların dağılımı.**

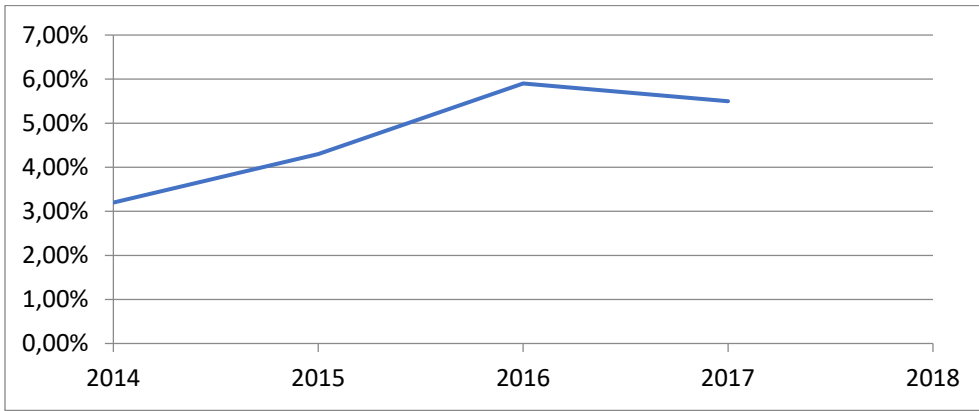


**Grafik 18: Önerilere göre uygun olan ve olmayan 25OH vitamin D konsantrasyonlarında ilk istem ile ikinci istemin arasındaki farkların dağılımı.**

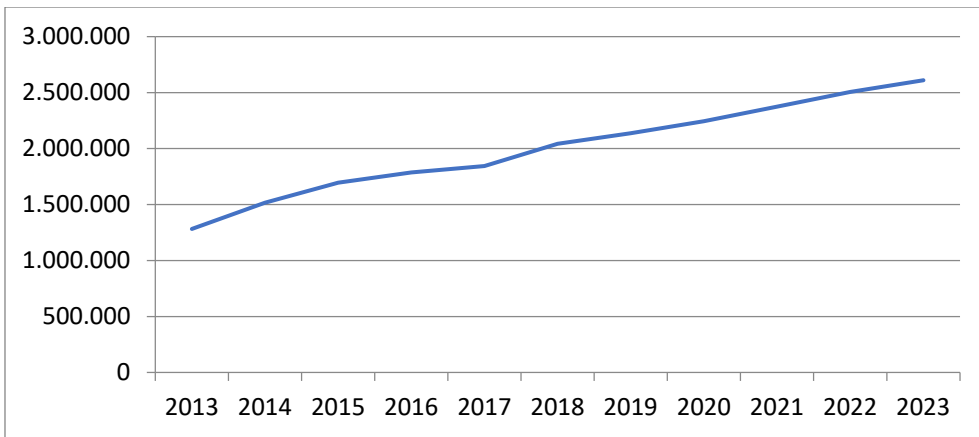
**Tablo 10: 2019 yılı 25OH vitamin D SUT fiyatı ve Türk ilaç rehberinden Devit-3 ampullerin ortalama fiyatları.**

İşlem	Birim Fiyat (TL)	Açıklama
25OH vitamin D	19,13	
Devit-3 1 ml ampul	3,68	Her 1ml’lik ampulde : 7,5 mg (300.000 IU) D3 vitamini içerir
Devit-3 15 ml ampul	8,75	Her 15ml’lik ampulde 50.000 IU D3 vitamini içerir

25OH vitamin D testinin tüm laboratuvar testleri içerisindeki yüzdeleri; 2014 yılında %3,2, 2015 yılında %4,3, 2016 yılında %5,9 ve 2017 yılında %5,5 idi (Grafik 19).

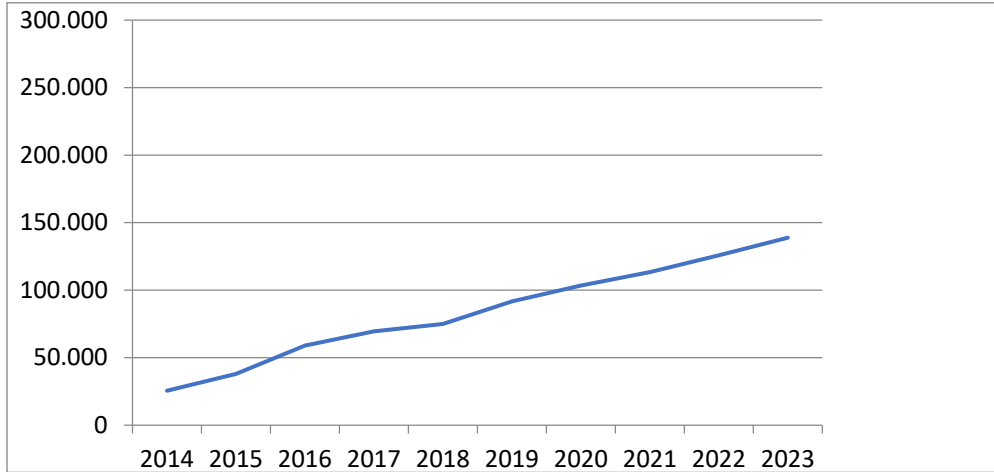


**Grafik 19: 25OH vitamin D testinin toplam laboratuvar testleri içindeki payı.**



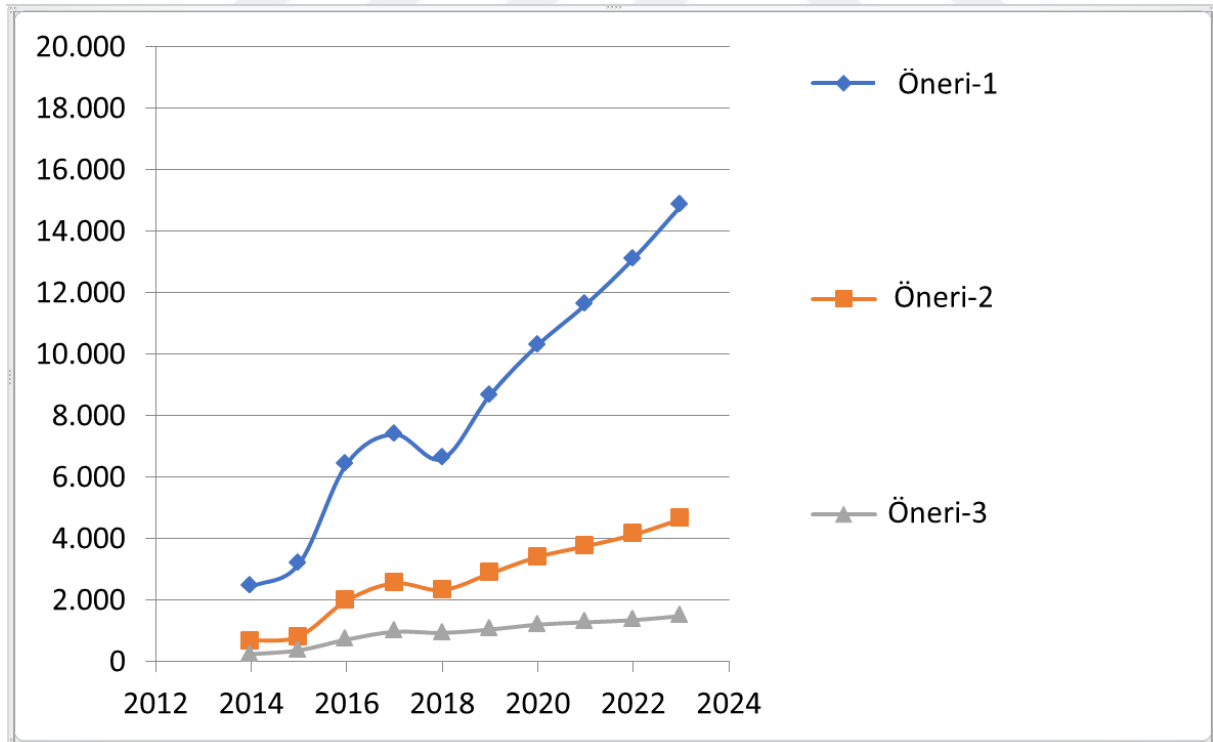
**Grafik 20: Yıllara göre tahmini hasta sayısı**

2013-2017 yılları arasındaki verilere göre 2023 yılına kadar tahminin hasta ve 25OH vitamin D isteminin sayıları Grafik 21’de verilmiştir. Buna göre 2023 yılında hasta sayısının 2.610.065 olması beklenirken 25OH vitamin D istem sayısının 138.686 olması beklenmektedir.



**Grafik 21: Yıllara göre tahmini 25OH vitamin D istemleri sayısı**

Veriler ışığında Öneri 1, 2 ve 3 kriterleri için yıllara göre artacak gereksiz 25OH vitamin D testi istem sayıları Grafik 22’de verilmektedir. 2023 yılında gereksiz 25OH vitamin D istem sayısının Öneri 1’e göre; 14.842, Öneri 2’ye göre; 4.645 ve Öneri 3’e göre ise 1.443 olması beklenmektedir.



**Grafik 22: Yıllara göre tahmini gereksiz test istemleri sayısı (2 yıllık ağırlıklı ortalama)**

## 5. TARTIŞMA

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu'nun 06.06.2012 tarih ve B.10.1.TKH.0.13.00.00/19245 sayılı genelgesi ile Laboratuvar Hizmetlerinde Uygulanacak Esaslar tanımlanmış ve her hastanenin kendi bünyesinde bir "Laboratuvar Hizmetleri Analiz Komisyonu" kurarak her ay dönemsel olarak tüm branşların laboratuvar tüketimlerini takip ve analiz etmesi istenmiştir.

ANEAH, teknolojilere ilişkin yatırım yapma ve yatırım geri çekme kararlarında yapılandırılmış bir program dahilinde "Sağlık Teknolojileri Değerlendirme (STD)" metodunu kullanan Türkiye'deki ilk hastanedir. Genelge kapsamında ANEAH STD Birimi, laboratuvar tüketimlerinin analizi ve laboratuvarın kanıta dayalı ve verimli kullanılmasına yönelik gerekli düzeltici faaliyetlerin planlanması için görevlendirilmiş ve 2013 yılı başı itibari ile çalışmalara başlanmıştır.

Bu araştırma 01.01.2013 – 31.12.2017 yılları arasında ANEAH'da klinisyenler tarafından Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda istem yapılan yapılan toplam 233.077 25OH vitamin D testi üzerinden retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Dünya genelinde kemik hastalıklarıyla beraber her ne kadar literatür kanıtları yetersiz olsa da kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, otoimmün hastalıklar gibi birçok diğer hastalıklarla da ilişkisi tespit gösterildiği için D vitamini'ne olan ilgi yıldan yıla artmıştır (Grafik 1). İskoçya'daki bir araştırmada 25OH vitamin D testi 2008'de 18.682'den 2010'da 37.830'a çıktığı belirtilmiştir. Londra'daki bir hastanede 4 yıl da 25OH vitamin D test isteminde 6 kat artış yaşandığı gösterilmiştir [72]. Birleşik Krallık'taki hemen hemen tüm laboratuvarlarda test istemlerinde her yıl %5 ila %10 arasında bir artış olduğu belirtilmiştir [6]. Benzer şekilde yaptığımız çalışmada 25OH vitamin D isteminde 2013'te 18.193'ten 2017'de 64.245'e çıkmıştır. 25OH vitamin D test istemlerinin bu kadar yüksek olmasına rağmen araştırmamızda 2013 yılından 2016 yılına kadar (test ölçüm yöntemleri arasında standardizasyonu sağlanamayan bir test için her ne kadar cut-off değer belirlemek yanlış olsa da) D vitamini yeterli ( $\geq 30$  ng/mL) popülasyon yüzdesiyle, D vitamini yetersizliği ( $< 30$  ng/mL) olan popülasyon yüzdesinde anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir ve bu değerler literatür bilgisiyle örtüşmektedir. Ciddi D vitamini eksikliği ( $< 10$  ng/mL) olan bireylerin oranı ise %44'ten %26'a kadar düşmüştür (Tablo 7). Bunun muhtemel bir sebebi, hastanemiz bünyesinde bulunan STD biriminin 2017 yılı Aralık ayında yayınladığı bir raporunda gösterilmiştir; D vitamini içeren e-reçete sayıları incelendiğinde 25OH vitamin D düzeyi test edilen hasta sayısından daha fazla D vitamini reçete edildiği saptanmıştır.

Bilindiği üzere vücuttaki vitamin D deposunun %70-80'i ciltteki 7-dehidrokolesterol'den sentezlenen vitamindir ve previtamin D oluşumu radyan enerjiye bağlıdır. Ülkemiz, coğrafi konumu itibariyle sonbahar ve kış aylarında güneşli gün ve saatleri bakımından ilkbahar ve yaz aylarına göre daha düşüktür ve bu da özellikle bu dönemlerde D vitamini eksikliği prevalansının daha yüksek olmasına ve de test istem sayılarında bir artışa neden olmaktadır. Mevsimlere göre D vitamini düzeylerine baktığımızda ciddi vitamin D eksikliği prevalansının kış aylarında ve ilk baharın ilk iki ayında en yüksek seviyelerde (toplam 25OH vitamin D istemlerin %30'u) olduğu görülmektedir (Grafik 5). Bu da aslında özellikle bu dönemlerde yapılan her üç 25OH vitamin D istemlerinin birini oluşturmaktadır. Her bir testin sırf laboratuvar maliyeti 19,13 TL'dir,

oysa ülkemiz dahil ABD, Kanada, Danimarka, Fransa, İngiltere, Avusturalya gibi birçok ülkede kanıta dayalı tıp rehberlerinde test yapılmaksızın D vitamini takviyesinde yapılmaktadır. Ülkemizde Devit-3 ampülleri 1ml'lik doz ve 15ml'lik dozlar halinde satılmaktadır ve fiyatları da sırayla 3,68 TL ve 8.75 TL'dir (Tablo 11). Dolayısıyla dünya genelinde eksiklik / yetersizlik prevalansı zaten yüksek olan ve henüz ölçüm yöntemleri ve laboratuvarlar arasında tam bir standardizasyon sağlanamayan bir testin fiyatının da takviye vitamin preparatlarından 3-4 kat yüksek olması, sağlık harcamalarına ek bir yük getireceği öngörülmektedir. Ek olarak, D vitamini düzeyinin yorumlanması, klinik bir amaç (örneğin raşitizm ve osteomalazinin teşhisi ve tedavisi gibi) veya önleyici / halk sağlığı hedefi (yani kronik hastalıklar için daha düşük bir risk ile ilişkili optimal bir duruma ulaşmak) ile ilgilidir. Bu bağlamda, 25OH vitamin D serum seviyelerine dayanarak, birçok kişi eşzamanlı klinik olarak normal ancak epidemiyolojik olarak risk altında sınıflandırılabilir ve bu nedenle referans aralık içerisinde gelen "normal yada yeterli" dediğimiz düzeyler bazen bir anlam ifade etmeyebilir.

Hastalardan istenen test sayılarını direk olarak etkileyen bir faktör olduğundan çalışmaya dahil edilen ilk yıl ile sonraki yılın hasta sayıları kaydedilmiştir ve yaptığımız çalışmada yıllara göre toplam hasta sayımız giderek artmıştır ve bu 5 yıllık periyot içerisinde hastaneye başvuran toplam hasta sayısı 8.124.365'tir (Tablo 6). Bu da gösteriyor ki ortalama her 35 hastadan birinde (%2,87) 25OH vitamin D istemi yapılmıştır. Bununla birlikte 2017 yılı hariç her yıl hasta sayısına oranla 25OH vitamin D istemleri giderek bir artış göstermiştir. Mükerrer test istemlerine baktığımızda ise toplam 66.654 testin mükerrer olduğu görülmektedir, bu da her 3-4 25OH vitamin D testinden birinin (%28,60) mükerrer test istemi olduğunu göstermektedir (Tablo 7). Hekimleri bu kadar fazla test istemine sevk eden etmenlerin başında hasta yoğunluğunun fazla olmasıyla beraber hekimlerin yasal olarak malpraktis davaları ile karşı karşıya kalma endişeleri ve kendilerini bu durumdan koruma istekleri, bir an önce tanının konulması ve tedavinin uygulanması isteği gelir. Ayrıca hekimlerin ilgili teste daha rahat ulaşılıyor olması ve TAT süresinin kısalması da test sayısını artıran diğer bir neden olduğu düşünülmektedir. Bu durumu 2016 ve 2017 yıllarında 25OH vitamin D istemlerinde artış ve azalış oranlarında görmekteyiz. 2015 yılı sonuna kadar ANEAH'de 25OH vitamin D testi dış laboratuvarda çalışılırken 2016 yılında merkez laboratuvarda çalışılmaya başlanmıştır. 25OH vitamin D testinin dış laboratuvar test istem sayfasından rutin test istem sayfasına alınması ile gereksiz istemlerin Öneri 1,2 ve 3'e göre sırası ile %186, 227 ve 150 oranında arttığını görüyoruz. 2017 yılında ise ANEAH'ın STD biriminin önerileri doğrultusunda 25OH vitamin D testi rutin test istem sayfasından 2. basamak testler sayfasına alınmıştır. 2017 yılında bir önceki yıl ile kıyaslandığında Öneri 1,2 ve 3'e göre sırası ile %45, 33 ve 12 oranında azaldığını görmekteyiz (Grafik 14).

Yıllara göre erkek –kadın 25OH vitamin D düzeylerini gruplandırdığımızda ciddi D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği ve yeterli D vitamini düzeyleri gibi 3 grupta da her yıl kadın sayısı erkek sayısından ortalama 2-3 kat fazla olduğu görülmektedir (Tablo 9). Bu da aslında hastaneye başvuran hastaların çoğunluğunun kadın olduğunu göstermektedir. Erkek ve kadın 25OH vitamin D düzeylerin ortalaması ve medyan değerlerine baktığımızda birbirlerinden farklı olmadığını söyleyebiliriz. Yine bu tablolardan görüleceği üzere D vitamini intoksikasyonları toplam istemlerin ortalama < %0,03'ünü oluşturmaktadır. Grafik 1 ve 2'de, D vitamini olan ilginin artışı veya küresel olduğu gibi ülkemizde de D vitamini yetersizliği prevalansının yüksek olmasından kaynaklı test isteminin artması ve muhtemelen buna bağlı olarak Devit ilaç reçetelenmesi, 25OH vitamin D düzeylerinde ortalama bir artış

sağlamıştır. Yine hastanemiz bünyesinde 2016 yılında D vitamini değerine bakılmadan 5.001 adet D vitamini reçete edilmiştir (ANHTA STD Rapor ).

Birçok ülkede osteoporoz, osteomalazi, kronik böbrek yetersizliği, emilim bozuklukları, <16 yaş, D vitamini metabolizmasını etkileyen durumlar/ilaçlar gibi D vitamini eksikliği için risk altında olmayan kişilerde test istemi yapmanın gerekli olmadığı ifade edilmektedir ve bu ifadeler doğrultusunda kanıta dayalı rehberler oluşturulmaktadır [14, 18-21]. Aynı zamanda yine T.C. Sağlık Bakanlığı Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı'nca “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” kapsamında sağlık hizmet sunucularında, hastaya doğru tanı konulmasını sağlamak, test sonuçlarının klinik yararlılığını artırmak ve test istemlerinin maliyet etkili olarak sürdürülebilmesi amacı ile tıbbi laboratuvarlardan gereksiz istenen test sayısını azaltıcı faaliyetleri düzenleyen “Akılcı Test İstem Prosedürü” yayınlanmıştır [24]. Elimizdeki verilere dayanarak bu rehberlerde geçen ve ortak olan 3'ünü kullanabildik ve bunları da Öneri-1, Öneri-2 ve Öneri-3 olarak adlandırdık.

Öneri-1'e göre gereksiz test istem sayısı toplamda 23.032'dir. Bu toplam 25OH vitamin D istemlerinin yaklaşık %10'unu oluştururken mükerrer testlerin ise %34,55'ini oluşturmaktadır, diğer bir ifadeyle ortalama her 3 mükerrer testten biri aslında gereksizdir (Tablo 10). Her 3 öneride de gereksiz 25OH vitamin D istemleri 2013 yılına nazaran %369 ile %534 arasında bir artış gösterdiği ve bunun 2016 yılında pik yapıp daha sonraki yılda hasta sayısı artışına rağmen hem toplam test isteminde hem mükerrer testlerde hem de gereksiz test isteminde bir azalma olduğunu görüyoruz (Grafik 11-14). Bu azalmanın nedeni de hastanemizde Nisan 2016'da alınan komisyon kararınca; 25OH vitamin D ve düzeltilmiş kalsiyum testlerin ikinci basamak istem sayfasına alınmasıyla klinisyenlerin el alışkanlığıyla istem yaparken 25OH vitamin D testinin birinci basamak sayfasında görmemelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gereksiz olup olmadığına bakılmaksızın mükerrer zamanlarına göre ilk istem ile ikinci istemin 25OH vitamin D düzeylerindeki farkların dağılımı incelendiğinde 3-6ay arasında mükerrer olanların ve 6-9ay içerisinde mükerrer olanların ortalama değerleri 3ay'dan erken yapılan mükerrerlerden daha yüksek çıkmıştır (Grafik 15-16). Hasta bazında Devit ilaç reçetelenip reçetelenmediği veya hangi dozda kullanıp kullanmadığı, varsa hangi kronik hastalıklara sahip olduğu, gece/gündüz vardiya çalışması olup olmadığı, ortalama günışığı maruziyeti gibi kompleks bilgilere sahip olmadığımız için yapılan istatistik çalışmasında farklı gruplar oluşturulmadığından ortalama 25OH vitamin D düzeyleri yakın çıkmıştır. Ancak yine de kanıta dayalı tıp rehberlerindeki öneriler baz alındığında ilk 3 ay içerisinde(Öneri-1) mükerrer olan 25OH vitamini D düzeylerinin dağılımı ve ortalaması Öneri-2 ve Öneri-3 'ten anlamlı olarak düşük bulunmuştur . Bu da bize 3 ay içerisinde yapılan mükerrer test sonuçlarının bir sonraki klinik düzeye ulaştıracak kadar yüksek olmadığını göstermektedir. Hastanın ilk 25OH vitamin D düzeyleri >30ng/mL ise 1 yıl içerisinde tekrarı uygunsuz olarak ifade edildiği Öneri-2 baz alındığında, gereksiz mükerrer test ile ilk test arasındaki farkın dağılımının 13,3 ile 14,0 ng/mL kadar yüksek olması şaşırtıcıdır. Ancak yine de bu grafikten de anlaşılacağı üzere sonucuna bakılmaksızın ilk 3 ay içerisindeki mükerrerler(Öneri-1) ya da >30 ng/mL ilk test sonucuna rağmen ilk 3 ay içerisindeki mükerrer (Öneri-3) ortalamaları Öneri-2'e göre anlamlı olarak düşüktür. Bu durum kanıta dayalı rehberlerle paralel olarak minimum test tekrarı için gerekli süresinin 3ay'dan fazla olduğunu göstermektedir. Bu düşüncemizi destekleyen bir diğer bulgu ise Grafik 17'te verilmiştir. Önerilere göre uygun şekilde mükerrerleri sağlanmış 25OH vitamin D testlerin ilk test sonucu

ile ikinci test sonucu arasındaki farkın dağılımına baktığımızda Öneri-2 ve Öneri-3'teki farkların anlamlı olarak Öneri-1'den yüksek çıktığı görülmektedir. Grafik 18'de önerilere uygun mükerrerlerin dağılımı ile gereksiz mükerrerlerin dağılımı birarada gösterildi ve yine anlamlı fark grafiksel olarak ifade edildi.

Klinik karar sürecinde, hastanın klinik bulgularıyla beraber görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testlerin tanı ve tedavideki önemi %60-70 olarak belirlenmiştir. Ancak hasta tanı ve takibinde kullanımı fayda sağlamayan testlerin istenmesi veya gereğine uygun istenmemesi, hastalarda endişe, huzursuzluk gibi etkilerin dışında ayrıca gerçek hastalıkların bu yoğunluk nedeniyle kaçabilmesine, gereksiz ileri araştırmalara, gereksiz tetkiklere bağlı yapılan kit ve sarf malzeme harcamaları gibi maliyeti ciddi olarak etkileyen bir duruma neden olabilir. Gereksiz maliyet artışın yanında ayrıca fazla test isteminin hastanın klinik durumunda değişikliğe ek bir katkı sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [10, 11]. Gereksiz istenen testlerin yaygınlığıyla ilgili bilimsel çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalarda gereksiz istem olarak kabul edilen test sayısı %4,5-95 gibi geniş bir aralıkta olduğu belirtilmektedir [98]. ANEAH bünyesinde yapılan Mayıs 2014 tarihinde yayınlanan raporda, geriye dönük 3 aylık verilerin incelenmiş tPSA değeri < 2ng/mL ve tPSA > 10 ng/mL olan hastaların %98'ine sPSA isteminin yapıldığı görülmüştür. Aynı çalışmada erkek hastalardan CA 125 istemlerinin olduğu, myom tanısı ile hastalardan CA 15-3, CA 125 ve CA 19-9'un panel halinde istendiği, benign meme hastalıkları ve gelişimsel over kistlerinde CA 15-3 ve CA 125 gibi tümör belirteçlerinde tarama amaçlı panel halinde kullanımlarının yaygın olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada idrarda total protein artışına neden olmayan minimal böbrek hasarını işaret eden idrar albumininde (mikroalbuminüri) de uygunsuz istemlerin olduğu belirtilmektedir. Bir hastada total protein artmışsa, idrar albumin zaten yüksek çıkacaktır ve çalışılmasının bir anlamı yoktur. Ancak yapılan çalışmada idrar total protein ve idrar albumin testlerinin panel olarak isteme oranının %72 ve bunların da %82'sinde idrar total proteininin yüksek olduğu, idrar albumin testinin gereksiz çalışıldığı gösterildi. Sınırlı sayıda yanlış kullanım alışkanlıklarının analizine rağmen Sağlık Güvenlik Kurumu'na (SGK) fatura edilen 170.000 TL tutarında gereksiz isteme rastlanmıştır ve yine bu durumun hastanemize maliyeti aylık 51.700TL civarında bulunmuştur (ANHTA STD Rapor 3). Bireysel test hacimlerindeki azalmalar ile test istem sayısındaki düşüş, hastanenin genel işletme bütçesi üzerinde nispeten küçük bir etkiye sahiptir [91]. Ancak tüm laboratuvar testlerinin neredeyse üçte birinin "uygunsuz test istemi" olarak değerlendiren yayınlar mevcuttur [6, 99, 100]. Yaptığımız araştırmada, literatürlere popüler bir konu olan D vitamini testi isteminin kanıta dayalı tıp rehberlerine uygun olarak istenip istenmediğini incelediğimizde gereğine uygun olmayan test tekrarlarının bir hayli fazla olduğunu gördük. Tahminen hasta sayısı arttıkça yıllara göre 25OH vitamin D istemi de paralel olarak artacaktır (Grafik 20-21). Gereksiz test istemlerine müdahale edilmezse, 2016 yılında 654.742,13 TL (ANHTA STD Rapor 5) olan sırf bu testin bütçe yükü 2023 yılında günümüz kuruyla 7 milyon TL' e çıkacağı ve bu bütçenin 700 bin TL 'si gereksiz test istemleri olacağı tahmin edilmektedir. 2014 yılından 2016 yılına kadar 2 yıl süre zarfında 25OH vitamin D testleri toplam laboratuvar testleri içerisinde ortalama %3'ten %6'a çıkmıştır (Grafik 19). Her ne kadar toplam 25OH vitamin D test sayısı, toplam laboratuvar testleri içerisinde küçük bir pay oluştursa da maliyetinin bu kadar yüksek olması, diğer tüm testlerde de benzer çalışma yapıldığında kümülatif gereksiz test istemlerin maliyetinin sağlık harcamalarında önemli bir paya sahip olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Büyük randomize çalışmaların sonuçları bildirilinceye kadar, tüm klinisyenleri, özellikle kemik hastalığına bağlı olmayan durumlarda, 25OH vitamin D'yi ölçmeden önce durmaya ve eleştirel düşünmeye teşvik ediyoruz. Bu tür uygulamalar birçok gereksiz testten kaçınacak, laboratuvar birikimini azaltacak ve hastaların sağlığını etkilemeden sağlık hizmetlerinde zaman ve para tasarrufu sağlayacaktır. Bu bağlamda yapılabilecek stratejilerden bazıları aşağıda sıralanmıştır ;

- Bilgi yönetim sistemi kapsamındaki test isteme sayfası, her test için bir hastaya ait geçmiş en az son iki test sonucunu klinisyenin tek bir tıklama ile görebilmesine olanak verecek biçimde düzenlenmeli. Klinisyenin bir test için “Tıbbi Biyokimya Grubu Akılcı Test İstemi Listesi”ndeki Bakanlıkça belirlenmiş test istem periyodundan daha kısa sürede bir testi istemesi durumunda, ekrana “Test istem periyodu uyarısı! İstedığınız testin ... tarihinde ..... sonucu mevcuttur. İstem’e devam etmek istediğinizden emin misiniz?-Evet/Hayır” uyarısı gelmeli [24].
- Hastane içerisinde her kliniğe aylık muayene ettiği hasta sayısı başına istediği tetkik sayısı, bunların ne kadarının akılcı laboratuvar uygulamaları dışında kaldığı ve maliyetleri raporlanarak mevcut durum hakkında bilgilendirme toplantıları düzenlenmeli. Klinisyenlere iyi laboratuvar uygulamaları konusunda eğitim verilmesinin, alışkanlıklarının değişmesinde önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalar ile desteklenmiş ve bu konuda yürütülen farklı stratejilerin etkisi bir meta analiz ile tartışılmıştır (ANHTA STD Rapor 5)
- Klinisyenlerin rutin muayene sırasında el alışkanlığıyla gerek kişisel düzenlenmiş gerek de daha önce varolan istem sayfalarındaki testler basamaklandırılmalı, panel oluşumu kısıtlandırılmalı ve rutin muayenede ihtiyaç duyulmayan testler ikinci, üçüncü basamaklara taşınarak bilgisayarlı istem giriş ekranları yeniden organize edilmeli ve denetlenmelidir.

Klinisyenlerin oluşturduğu günlük rutin laboratuvar istem panelleri (rutin biyokimya, kalsiyum/ fosfor/ magnezyum ve tam kan sayımı gibi) yatan hastalardan yapılan istemlerin büyük kısmını oluşturmaktadır. Bu günlük parametreler 3 günden kısa bir süre içinde tekrarlanırsa sistem, klinisyenden bir açıklama beklemekte, böylece istemler sınırlandırılabilir.. Yapılan bir çalışmada, kullanılan bu yöntemle, yatan hastalardaki test istemi %24 oranında azaltılmıştır. Yine ANEAH yönetiminin 2013’te başlattığı “Akılcı Human Albumin Kullanım Projesi” dahilinde yapılan yeni düzenleme sonrasında Human Albumin kullanımında; 2011 yılında %38, 2012 yılında %80 ve 2013 yılı ilk 8 aylık döneminde ise %87 oranında azalma gözlenmiştir. Söz konusu azalmalar nedeniyle 2011 yılı Mayıs ayından başlamak üzere 2013 yılı Eylül ayına kadar toplam 2.255.923 TL tasarruf sağlandığı tahmin edilmektedir. (ANHTA STD RAPOR 1). D vitamini testi için yapılacak yeni düzenlemeler ile klinisyen uygun test istemine yönlendirilebilir. Örneğin vitamin D düzeyinin değerlendirilmesinde en uygun test 25OH vitamin D testidir. Eğer klinisyen 1,25-dihidroksivitamin D istemi yaparsa ekrana çıkan uyarı ile 25-hidroksivitamin D istemine yönlendirilebilmektedir.

- Testlerin istenme sıklığının kontrolü de önerilen yöntemlerden biridir. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada tam kan, biyokimya ve koagülasyon testlerinin 24

saatten daha sık istenmesi engellenmiş ve bu girişimin, hastalarda herhangi bir yan etki ya da taburcu süresini etkilemeksizin istem sayılarını azalttığı bildirilmiştir 20

- 25OH vitamin D düzeyi > 30 ng/mL olan hastalarda test tekrar aralığı için minimum 3-4 ay olarak hastane bilgi yönetim sistemine kodlanmalı ve eğer bu süreler içerisinde test tekrarı yapılacaksa ekrana hatırlatıcı uyarıların çıkması önerilir.
- D vitamini testi genel popülasyon yerine risk altında olan bireylere kanıta dayalı rehberlere uygun biçimde yapılması, genel popülasyonda ise intoksikasyonun sadece laboratuvar değerinde kabul edilen düzeyde( <%0,03) görülmesi nedeniyle D vitamini takviyesinin desteklenmesi ve bu yönde farkındalık yaratacak kamusal projeler yürütülmelidir.
- Bağlı bulunduğu ilin il sağlık müdürlükleriyle ve bakanlığın ilgili birimleri gibi sağlık yöneticileriyle iletişime geçip hekimin her bir hasta için yeterli zaman harcayabileceği zeminin hazırlanmasına yönelik hasta yoğunluğunun giderilmesi için çalışmaların yapılması talep edilmelidir.

Sonuç olarak, ANEAH'da yapılan bu temel çalışmalar benzer nitelikteki tüm hastanelerde ve başka laboratuvar testleri için de uygulanabilir. Söz konusu çalışmaları destekleyecek ve derinleştirecek kanıt temelli ileri çalışmalara ve daha farklı müdahalelere gereksinim vardır. Orta vadede klinisyenlerin belli konularda daha fazla bilgilendirilmeleri, özellikle konularda eğitimlere öncelik verilmesi, tüm süreçlerde klinisyenlerle işbirliği içinde çalışılması, ilgili kılavuzların oluşturulması ve etkinin uzun süreli takibi gerekmektedir. Uzun vadede ise politika belirleyicilerin etkin laboratuvar kullanımına yönelik eylem planlarını geliştirmeleri ve hastaneleri de dahil edecek politik kararlar almaları ile ülkemiz hastanelerinde ciddi bir tasarruf ve kaynak serbestleşmesi imkanı sağlanabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ferraro, S., F. Braga, and M. Panteghini, *Laboratory medicine in the new healthcare environment*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2016. **54**(4): p. 523-533.
2. Bossuyt, P.M., et al., *Diagnosis: comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways*. BMJ: British Medical Journal, 2006. **332**(7549): p. 1089.
3. Price, C.P., *Evidence-based laboratory medicine: supporting decision-making*. Clinical chemistry, 2000. **46**(8): p. 1041-1050.
4. Forsman, R.W., *Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations?* Clinical Chemistry, 1996. **42**(5): p. 813-816.
5. per la Riorganizzazione, L.d.l., *dei Servizi di Medicina di Laboratorio nel Servizio Sanitario Nazionale*. Ge. Na. S. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali-Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 2009.
6. Rao, G.G., M. Crook, and M. Tillyer, *Pathology tests: is the time for demand management ripe at last?* Journal of clinical pathology, 2003. **56**(4): p. 243-248.
7. Stuebing, E.A. and T.J. Miner, *Surgical vampires and rising health care expenditure: reducing the cost of daily phlebotomy*. Archives of Surgery, 2011. **146**(5): p. 524-527.
8. May, T.A., et al., *Reducing unnecessary inpatient laboratory testing in a teaching hospital*. American journal of clinical pathology, 2006. **126**(2): p. 200-206.
9. Fryer, A.A. and F.W. Hanna, *Managing demand for pathology tests: financial imperative or duty of care?* 2009, SAGE Publications Sage UK: London, England.
10. Hickner, J., et al., *Primary care physicians' challenges in ordering clinical laboratory tests and interpreting results*. The Journal of the American Board of Family Medicine, 2014. **27**(2): p. 268-274.
11. Daniels, M. and S.A. Schroeder, *Variation among physicians in use of laboratory tests II. Relation to clinical productivity and outcomes of care*. Medical care, 1977: p. 482-487.
12. Elizabeth Palmer and Gina Sanki, P.C.H., Merthyr Tydfil. *Demand Management and Appropriate Requesting*. ACBNews [Meeting Reports] October 2013 Issue 606 18]; Available from: <http://www.acb.org.uk/docs/default-source/publications/acb-news/2013/october.pdf>.
13. Ferraro, S. and M. Panteghini, *The role of laboratory in ensuring appropriate test requests*. Clinical biochemistry, 2017. **50**(10-11): p. 555-561.
14. Chami, N., et al., *Rates of inappropriate laboratory test utilization in Ontario*. Clinical biochemistry, 2017. **50**(15): p. 822-827.
15. Smit, I., A.E. Zemlin, and R.T. Erasmus, *Demand management: an audit of chemical pathology test rejections by an electronic gate-keeping system at an academic hospital in Cape Town*. Annals of clinical biochemistry, 2015. **52**(4): p. 481-487.
16. (SACN), S.A.C.o.N., *Vitamin D and Health*. July 2016.
17. Prof. Roger Francis (Chair), D.T.A., Prof. William Fraser, Dr. Neil Gittoes,, P.H.M. Dr. Kassim Javaid, Dr. Sanjeev Patel, Prof. Peter Selby, Dr. Nuttan Tanna,, and D.C. Bowering., *Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management*. April 2013: National Osteoporosis Society.
18. (US), W.D.N.A.P., *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, ed. C.L.T. A Catharine Ross, Ann L Yaktine, and Heather B Del Valle. 2011.
19. Brown, J.P., R.G. Josse, and S.A.C.o.t.O.S.o. Canada, *2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada*. Canadian Medical Association Journal, 2002. **167**(10 suppl): p. S1-S34.
20. Papaioannou, A., et al., *2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary*. Cmaj, 2010. **182**(17): p. 1864-1873.
21. Lang, T., *National minimum re-testing interval project: a final report detailing consensus recommendations for minimum re-testing intervals for use in clinical biochemistry*. Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine [en línea]. Disponible en:

- <http://www.acb.org.uk/docs/default-source/guidelines/acb-mri-recommendations-a4-computer.pdf>, 2013.
22. Morgen, E.K. and C. Naugler, *Inappropriate repeats of six common tests in a Canadian city: a population cohort study within a laboratory informatics framework*. American journal of clinical pathology, 2015. **144**(5): p. 704-712.
  23. Müdürlüğü, T.C.S.B.S.H.G. *Bazı Tıbbi Laboratuvar Testlerinin Kullanımına Yönelik Etkinlik ve Verimlilik Çalışması*. Ağustos 2015; Available from: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/3056,bazi-tibbi-labratuvar-testlerinin-kullanimina-yonelik-etkinlik-ve-verimlilik-calismasipdf.pdf?0>.
  24. *Akılcı Test İstem Prosedürü*. Ağustos 2018; Available from: <https://tetkikteshis.saglik.gov.tr/TR,32803/akilci-laboratuvar-kullanimi-projesi-kapsaminda-akilci-test-istem-proseduru-yayinlanmistir.html>.
  25. Holick, M.F., J.A. MacLaughlin, and S. Doppelt, *Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator*. Science, 1981. **211**(4482): p. 590-593.
  26. Liu, S., et al., *FGFR3 and FGFR4 do not mediate renal effects of FGF23*. Journal of the American Society of Nephrology, 2008. **19**(12): p. 2342-2350.
  27. Bouillon, R., W.H. Okamura, and A.W. Norman, *Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system*. Endocrine reviews, 1995. **16**(2): p. 200-257.
  28. Jones, G., *Pharmacokinetics of vitamin D toxicity*-. The American journal of clinical nutrition, 2008. **88**(2): p. 582S-586S.
  29. Papapoulos, S., et al., *The effect of renal function on changes in circulating concentrations of 1, 25-dihydroxycholecalciferol after an oral dose*. Clinical Science, 1982. **62**(4): p. 427-429.
  30. CLEMENS, T.L., et al., *Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1986. **63**(3): p. 656-660.
  31. El-Khoury, J.M., E.Z. Reineks, and S. Wang, *Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in measurement of vitamin D metabolites and analogues*. Clinical biochemistry, 2011. **44**(1): p. 66-76.
  32. Müller, M.J. and D.A. Volmer, *Mass spectrometric profiling of vitamin D metabolites beyond 25-hydroxyvitamin D*. Clinical chemistry, 2015. **61**(8): p. 1033-1048.
  33. Volmer, D.A., L.R. Mendes, and C.S. Stokes, *Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the "gold standard" method, and anticipated future directions*. Mass spectrometry reviews, 2015. **34**(1): p. 2-23.
  34. Gathungu, R.M., et al., *The role of mass spectrometry in the analysis of vitamin D compounds*. Mass spectrometry reviews, 2013. **32**(1): p. 72-86.
  35. Zerwekh, J.E., *Blood biomarkers of vitamin D status*. The American journal of clinical nutrition, 2008. **87**(4): p. 1087S-1091S.
  36. Herrmann, M., et al., *Assessment of vitamin D status—a changing landscape*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2017. **55**(1): p. 3-26.
  37. Stepman, H.C., et al., *Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry*. Clinical chemistry, 2011. **57**(3): p. 441-448.
  38. Farrell, C.-J.L., et al., *State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography–tandem mass spectrometry methods*. Clinical chemistry, 2012. **58**(3): p. 531-542.
  39. Strathmann, F.G., T.J. Laha, and A.N. Hoofnagle, *Quantification of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxy vitamin D by immunoextraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry*. Clinical chemistry, 2011. **57**(9): p. 1279-1285.
  40. Kamao, M., et al., *C-3 Epimerization of Vitamin D3 Metabolites and Further Metabolism of C-3 Epimers 25-HYDROXYVITAMIN D3 IS METABOLIZED TO 3-EPI-25-HYDROXYVITAMIN D3 AND*

- SUBSEQUENTLY METABOLIZED THROUGH C-1 $\alpha$  OR C-24 HYDROXYLATION*. Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(16): p. 15897-15907.
41. Singh, R.J., et al., *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*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(8): p. 3055-3061.
  42. Lensmeyer, G., et al., *The C-3 epimer of 25-hydroxyvitamin D3 is present in adult serum*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(1): p. 163-168.
  43. van den Ouweland, J.M., M. Vogeser, and S. Bächer, *Vitamin D and metabolites measurement by tandem mass spectrometry*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2013. **14**(2): p. 159-184.
  44. Aronov, P.A., et al., *Metabolic profiling of major vitamin D metabolites using Diels–Alder derivatization and ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry*. Analytical and bioanalytical chemistry, 2008. **391**(5): p. 1917.
  45. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(3): p. 266-281.
  46. Francis, R., et al., *Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures*. Journal of the Association of Physicians, 2006. **99**(6): p. 355-363.
  47. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes–*. The American journal of clinical nutrition, 2006. **84**(1): p. 18-28.
  48. Bischoff-Ferrari, H.A., *Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes*, in *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. 2008, Springer. p. 55-71.
  49. Sahota, O., et al., *The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis*. Bone, 2004. **35**(1): p. 312-319.
  50. Prentice, A., G.R. Goldberg, and I. Schoenmakers, *Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers–*. The American journal of clinical nutrition, 2008. **88**(2): p. 500S-506S.
  51. Patel, S., S. Hyer, and J. Barron, *Glomerular filtration rate is a major determinant of the relationship between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone*. Calcified tissue international, 2007. **80**(4): p. 221-226.
  52. Lips, P., et al., *An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements*. Osteoporosis International, 1999. **9**(5): p. 394-397.
  53. Lips, P., *Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications*. Endocrine reviews, 2001. **22**(4): p. 477-501.
  54. Heaney, R.P., et al., *Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D*. Journal of the American college of nutrition, 2003. **22**(2): p. 142-146.
  55. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., *Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2009. **339**: p. b3692.
  56. SA, R.A.M.J.A. and D.-A.R.G.J. Gallo, *RL Jones G. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011. **96**: p. 53-58.
  57. Holick, M.F., et al., *Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(4): p. 1153-1158.
  58. Adults, A.G.S.W.o.V.D.S.f.O., *Recommendations abstracted from the American geriatrics society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences*. Journal of the American Geriatrics Society, 2014. **62**(1): p. 147-152.
  59. Atli, T., et al., *The prevalence of vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population*. Archives of gerontology and geriatrics, 2005. **40**(1): p. 53-60.

60. Hekimsoy, Z., et al., *Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey*. BMC Public Health, 2010. **10**(1): p. 782.
61. Cigerli, O., et al., *Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey*. Public health nutrition, 2013. **16**(7): p. 1306-1313.
62. Dawson-Hughes, B., *Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment*. UpToDate, Waltham, MA. Accessed, 2014. **3**.
63. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(7): p. 1911-1930.
64. Theodoratou, E., et al., *Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials*. Bmj, 2014. **348**: p. g2035.
65. Hollis, B.W., et al., *Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness*. Journal of bone and mineral research, 2011. **26**(10): p. 2341-2357.
66. Nutrition, S.A.C.o., *Update on Trans Fatty Acids and Health: Position Statement by the Scientific Advisory Committee on Nutrition 2007*. 2007: Stationery Office/Tso.
67. Lemer, C., *Annual report of the Chief Medical Officer 2012: our children deserve better: prevention pays*. 2013.
68. Wacker, M. and M.F. Holick, *Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation*. Nutrients, 2013. **5**(1): p. 111-148.
69. Lippi, G., et al., *Effectiveness of a computerized alert system based on re-testing intervals for limiting the inappropriateness of laboratory test requests*. Clinical biochemistry, 2015. **48**(16-17): p. 1174-1176.
70. Hossein-nezhad, A. and M.F. Holick. *Vitamin D for health: a global perspective*. in *Mayo clinic proceedings*. 2013. Elsevier.
71. Group, D., *Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe*. The BMJ, 2010. **340**.
72. Sattar, N., et al., *Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility*. The Lancet, 2012. **379**(9811): p. 95-96.
73. Travers, E.M., *Clinical laboratory management*. Vol. 779. 1997: Lippincott Williams & Wilkins.
74. Travers, E. and C. Krochmal, *A new way to determine test cost per instrument. Part I*. MLO: medical laboratory observer, 1988. **20**(10): p. 24.
75. Janssens, P.M., *Managing the demand for laboratory testing: options and opportunities*. Clinica chimica acta, 2010. **411**(21-22): p. 1596-1602.
76. Lang, T., *Laboratory demand management of repetitive testing—time for harmonisation and an evidenced based approach*. Clinical chemistry and laboratory medicine, 2013. **51**(6): p. 1139-1140.
77. Pearl, W.S., *A hierarchical outcomes approach to test assessment*. Annals of emergency medicine, 1999. **33**(1): p. 77-84.
78. Holland, L.L., L.L. Smith, and K.E. Blick, *Reducing laboratory turnaround time outliers can reduce emergency department patient length of stay: an 11-hospital study*. American journal of clinical pathology, 2005. **124**(5): p. 672-674.
79. Carter, L., *Report of the review of NHS pathology services in England—chaired by Lord Carter of Coles 2006*. 2014.
80. Mindemark, M. and A. Larsson, *Longitudinal trends in laboratory test utilization at a large tertiary care university hospital in Sweden*. Upsala journal of medical sciences, 2011. **116**(1): p. 34-38.
81. Prinsloo, E.A., et al., *Doctors' use of laboratory tests in the diagnosis and treatment of patients*. Southern African Journal of Epidemiology and Infection, 2010. **25**(3): p. 16-20.
82. Rang, M., *The Ulysses syndrome*. Canadian Medical Association Journal, 1972. **106**(2): p. 122.

83. Jackson, B.R., *Managing laboratory test use: principles and tools*. Clinics in laboratory medicine, 2007. **27**(4): p. 733-748.
84. Lerman, C., et al., *Psychological and behavioral implications of abnormal mammograms*. Annals of internal medicine, 1991. **114**(8): p. 657-661.
85. Azadmanjir, Z., et al., *A map for clinical laboratories management indicators in the intelligent dashboard*. Acta Informatica Medica, 2015. **23**(4): p. 210.
86. Reckmann, M.H., et al., *Does computerized provider order entry reduce prescribing errors for hospital inpatients? A systematic review*. Journal of the American Medical Informatics Association, 2009. **16**(5): p. 613-623.
87. Plebani, M., *Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing*. The Clinical Biochemist Reviews, 2012. **33**(3): p. 85.
88. Chawla, R., et al., *Identification of the types of preanalytical errors in the clinical chemistry laboratory: 1-year study at GB Pant Hospital*. Laboratory medicine, 2010. **41**(2): p. 89-92.
89. Codagnone, F.T., et al., *The use of indicators in the pre-analytical phase as a laboratory management tool*. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 2014. **50**(2): p. 100-104.
90. Atay, A., et al., *Clinical biochemistry laboratory rejection rates due to various types of preanalytical errors*. Biochemia medica: Biochemia medica, 2014. **24**(3): p. 376-382.
91. Huck, A. and K. Lewandrowski, *Utilization management in the clinical laboratory: an introduction and overview of the literature*. Clinica Chimica Acta, 2014. **427**: p. 111-117.
92. Pageler, N.M., et al., *Embedding time-limited laboratory orders within computerized provider order entry reduces laboratory utilization*. Pediatric Critical Care Medicine, 2013. **14**(4): p. 413-419.
93. Fryer, A.A. and W.S.A. Smellie, *Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit*. Journal of clinical pathology, 2013. **66**(1): p. 62-72.
94. Tyrrell, S., H. Roberts, and S. Zouwail, *A comparison of different methods of demand management on requesting activity in a teaching hospital intensive care unit*. Annals of clinical biochemistry, 2015. **52**(1): p. 122-125.
95. Kim, J.Y., et al., *Utilization management in a large urban academic medical center: a 10-year experience*. American journal of clinical pathology, 2011. **135**(1): p. 108-118.
96. Attali, M., et al., *A cost-effective method for reducing the volume of laboratory tests in a university-associated teaching hospital*. The Mount Sinai journal of medicine, New York, 2006. **73**(5): p. 787-794.
97. Niès, J., et al., *Effects of automated alerts on unnecessarily repeated serology tests in a cardiovascular surgery department: a time series analysis*. BMC health services research, 2010. **10**(1): p. 70.
98. Free, P., *Gereksiz test istemlerinin incelenmesinde bir örnek: Serbest PSA testi*.
99. Carter, L., *Report of the second phase of the review of NHS pathology services in England*. London: National Health Services, 2008.
100. Meidani, Z., et al., *A review on laboratory tests' utilization: A trigger for cutting costs and quality improvement in health care settings*. Medical journal of the Islamic Republic of Iran, 2016. **30**: p. 365.

## ÖZGEÇMİŞ

Ahmet ESENDEMİR 1989 yılında Şırnak iline bağlı Güçlükonak ilçesinin FINDIK köyünde doğdum. İlk orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamladım. 2007 yılında girdiğim Ege Üniversitesi Biyokimya Bölümü'nden 2013 yılında mezun oldum. 2016 yılından 2019 yılın 6. Ayına kadar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Tıbbi Biyokimya Bölümü'nde Asistan Dr. olarak görev yaptım. Asistanlığımın son dönemlerinden bu yana Ankara Şehir Hastanesi'nde Tıbbi Biyokimya Bölümü'nde çalışmaktayım.



# EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 14/08/2018-E.22336



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 48865165-100  
Konu : Dr. Ahmet ESENDEMİR'in tez konusu  
onayı

## TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune S.U.A.M. Tıbbi Biyokimya bölümünde uzmanlık ğrencisi olarak görev yapmakta olan, Dr. Ahmet ESENDEMİR'in tez konusu ekte sunulmuştur. Tez konusunun hakem nerileri sonrası düzenlenmiş ekte yer alan şekli ile uygun olduğuna anabilim dalı kurulumuzca karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

**e-imzalıdır**  
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN  
Anabilim Dalı Başkanı V.

Ek:  
1- Kurul onay yazısı  
2- Tez konusu  
3- Hakem değerlendirmeleri

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

14.08.2018

Adı Soyadı	AhmetESENDEMİR
TC Kimlik No:	63370385566
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Tıbbi Biyokimya
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, akademik kurumumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

*Fatih Gültekin*

Prof. Dr. Fatih Gültekin  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	14/08/2018
Karar No:	2018-9/1
Tez Konusu:	( X ) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

TEZ KONUSU ONAY FORMU

<b>Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:</b>	Ahmet ESENDEMİR
<b>Telefon:</b>	0554-655-9094
<b>E-Posta:</b>	<a href="mailto:a.esn.vm5@gmail.com">a.esn.vm5@gmail.com</a>
<b>Uzmanlık Dalı:</b>	Tıbbi Biyokimya
<b>Eğitim Kurumu:</b>	Ankara Numune EAH
<b>Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:</b>	12.02.2016
<b>Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:</b>	12.02.2020
<b>Tez Danışmanının Adı Soyadı:</b>	Canan TOPÇUOĞLU
<b>Telefon:</b>	03125084456
<b>E-Posta:</b>	<a href="mailto:canany@yahoo.com">canany@yahoo.com</a>

<b>1-Tez Başlığı/Konusu:</b>
Akılcı Laboratuvar Kullanımında D Vitamininin Değerlendirilmesi
<b>2-Araştırma sorusu:</b>
Ankara Numune EAH' ne 2013-2017 yılları arasında başvuran hastalardan endike olup olmadığına bakılmaksızın istenen ilk D vitamini tetkiki hariç tutularak, uygun olmayan zaman aralıklarında yapılan Vitamin D istem sayıları ve bunun maliyete etkisinin hesaplanması
<b>3-Araştırmanın amacı:</b>
Giderek artmakta olan ve gereksiz olduğu kabul edilen D vitamini test tekrarlarının sağlık sistemimizde oluşturduğu fazla maliyetin hesaplanarak ortaya konulması
<b>4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:</b>
Araştırma popülasyonu, 5 yıllık dönemde (2013-2017) Ankara Numune EAH'ne başvurup D vitamini istenen hastaları oluşturmaktadır. Bu hastaların Laboratuvar İnfomasyon Sistemindeki arşiv verileri araştırma materyalimizi oluşturmaktadır.
<b>5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:</b>
Bir hastadan 3 aydan daha kısa sürede tekrar Vitamin D test istemi varsa bu hastalar sayıma dahil edilecek yoksa hariç tutulacaktır.
<b>6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:</b>
D vitamini test sayıları ve mükerrer istem sayıları ile bunların maliyet analizi için o döneme ait SUT puanları

<p><b>7-Araştırmanın türü ve tasarımı:</b></p> <p>Araştırma Retrospektiftir. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 5 yıllık dönemde (2013-2017) D Vitamini istemi olan tüm hastaların istenilen testlerinin sayısına bakılıp her bir hasta için 3 aydan daha kısa olan Vitamin D test istemleri gereksiz istem olarak değerlendirilecek ve bunlar sayılarak maliyeti o dönemlerdeki SUT puanına göre belirlenecektir</p>
<p><b>8- Araştırma hipotezi:</b></p> <p>Gereksiz D vitamini test istemlerin sağlık sistemimiz açısından önemli bir mali yükü vardır.</p>
<p><b>9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:</b></p> <p>Çalışma retrospektif olduğu için başlangıç evresinde örneklem sayısını belirlemek mümkün değildir. Belirleme yöntemi ise D vitamini (25-OH kolekalsiferol) için iki test istemi arasındaki zaman 3 aydan daha kısa bir sürede ise bu durum gereksiz test istemi olarak değerlendirilecektir. Çalışmada, 2013-2017 yılları arasında yapılmış olan D vitamini test istem sayıları Laboratuvar İnfomasyon Sisteminden alınacak ve maliyet hesabı da o döneme ait D vitamini testinin SUT puanları kullanılarak hesaplanacaktır.</p>
<p><b>10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:</b></p> <p>Gereksiz D vitamini istem sayıları ve bunların oluşturduğu ek maliyet tanımlayıcı istatistikler ile ortaya konulacaktır.</p>
<p><b>11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:</b></p> <p>Son yıllarda tıbbi laboratuvarların “doğru” kullanımı giderek daha fazla tartışılan bir konu haline gelmiştir. Hasta tanı ve takibinde kullanımı fayda sağlamayan testlerin gereksiz istenmesi, maliyeti arttıran bir konu olmakla birlikte zaman ve işgücü kaybına; hastaların gereksiz müdahalelerle karşı karşıya kalmasına ve gerçek hastalıkların bu yoğunluk nedeni ile gözden kaçabilmesine neden olmaktadır. Minimum tekrar test aralıkları (MTTA), testin özelliklerine ve klinik duruma dayanarak, bir testin tekrarlanmasından önce geçen asgari süre olarak tanımlanır. MTTA üzerine orijinal çalışma, Klinik Biyokimya ve Laboratuvar Tıp Derneği'nin (ACB) desteğiyle gerçekleştirilmiş ve 2013 yılında yayınlanmıştır..</p> <p>Vitamin D eksikliği dünyada ve Türkiye’de yaygın bir sağlık sorunudur. Vitamin D eksikliğinin raşitizm, osteomalazi ve osteoporoz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ancak günümüzde otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, kanser, psoriasis ve kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında da D vitamini eksikliğinin rolü olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla sadece kemik sağlığının korunması değil aynı zamanda bu tür iskelet-dışı hastalıkların önlenmesindeki potansiyel rolü açısından D Vitamini istem sayısı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de artan test sayısına neden olmaktadır.</p> <p>Birçok literatürde D vitamini eksikliği için tedavi önerileri bulunmaktadır.. Gereksiz D vitamini ölçümlerini azaltmak amacı ile kanıta dayalı rehberler, belirli hastalık gruplarında D vitamini ölçülmesini önermektedir. Bu rehberlerden bazıları; Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), Klinik Bilgi Özetleri (CKS) ve İskoç Üniversitelerarası Kılavuz Ağı (SIGN)'dir. Bu rehberlerde D vitamini için minimum tekrar test aralığı 3 – 6 ay olarak belirlenmiştir.</p> <p>Bu çalışmada da çağımızın pandemisi olarak değerlendirilen D vitamini eksikliği nedeniyle artan gereksiz D vitamini test sayılarının sağlık sistemimiz açısından ekstra maliyetinin hesaplanması amaçlanmıştır.</p>

Klinik kılavuzlara göre belirlenmiş test istem periyotlarına uyulmaması halinde günümüzde diğer rutin testlere göre maliyetli olan D vitamini isteminin sağlık sistemimize olan etkisini gösterip bu tür gereksiz istemlerin önüne geçmek için gerekli düzenlemelerin neler olabileceği ortaya konacaktır.

**12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:**

Akılcı laboratuvar kullanımının yaygınlaştırılmaya çalışıldığı günümüzde, bunun pratikteki önemi gösterilmiş olacaktır.

**Tez danışmanı  
Kontrol edilmiştir ve uygundur.**

**İmza**

Doç. Dr. Canan Toprakçioğlu  
02.7.2028  
Dip Tescil No: 55318

\*Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

\*Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME	
1-Tez Başlığı/Konusu:	Uygundur.
2-Araştırma sorusu:	Uygundur
3-Araştırmanın amacı:	Amacın nitelendirilmesi eksiktir. Amaçta gereksiz D vitamini test sayılarının tanımlanması ve bunların maliyetle ilişkilendirilmesi olmalı.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Araştırma materyalleri arşiv verileri olmalı ve bu verilerin Laboratuvar İnfomasyon Sisteminden alınacağı belirtilmelidir.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Dahil etme ve hariç tutma kriterleri net değildir. "Bir hastadan 3 aydan daha kısa sürede tekrar Vitamin d test istemi varsa bu hastalar sayıma dahil edilecek yoksa hariç tutulacaktır." benzeri ifadeler yazılmalı.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Birincil sonuç değişkeni, anlaşıldığı kadarı ile, Vitamin D test sonuçları ve tekrar test sonuçları değil bunların sayıları olmalı.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Araştırmanın tasarımı daha açıklayıcı olmalı. Örneğin; "her bir hasta için 3 aydan daha kısa olan Vitamin D test istemleri gereksiz istem olarak değerlendirilecek ve bunlar sayılarak maliyeti o dönemdeki Sut puanına göre belirlenecektir"
8- Araştırma hipotezi:	Uygundur.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Çalışma retrospektif olduğu için başlangıç evresinde örneklem sayısını belirlemek mümkün değildir. Belirleme yöntemi ise ifade edildiği gibidir.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Microsoft Excell ve SPSS istatistik yöntemi değildir. Daha açıklayıcı olmalıdır.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Uygundur.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	Bu tez, Akılcı laboratuvar kullanımının yaygınlaştırılmaya çalışıldığı günümüzde, bunun pratikteki önemini klinik laboratuvar uzmanlık öğrencileri tarafından ortaya koymuş olacaktır.
Hakemin kararı	(.....) Tez konusu uygundur. (X) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Hakem 1

\*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

\*\*Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Ahmet ESENDEMİR
Kurumu	SBÜ Ankara Numune SUAM
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Biyokimya
<b>DEĞERLENDİRME</b>	
1-Tez Başlığı/Konusu:	Uygundur.
2-Araştırma sorusu:	Uygundur.
3-Araştırmanın amacı:	Uygundur.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Uygundur.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Uygundur.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Uygundur.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Uygundur.
8- Araştırma hipotezi:	Uygundur.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Uygundur.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Uygundur.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Bakanlığımızın başlattığı "akılcı laboratuvar uygulamalarında" da bu test için tekrar aralığı 3 ay olarak belirlenmiştir. (eklenebilir)
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	Uygundur.
Hakemin kararı	( x ) Tez konusu uygundur.  (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.  (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.  (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Hakem 2

\*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

\*\*Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız