



T.C
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ
DOKTORLARININ D VİTAMİNİ TESTİ
KULLANMA ÖZELLİKLERİ, POZİTİF
SONUÇLAR VE KLİNİK KARARLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melikhan KÜÇÜKTAŞÇI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Okay BAŞAK

AYDIN 2017

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ
DOKTORLARININ D VİTAMİNİ TESTİ
KULLANMA ÖZELLİKLERİ, POZİTİF
SONUÇLAR VE KLİNİK KARARLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melikhan KÜÇÜKTAŞÇI

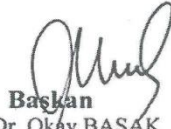
TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Okay BAŞAK

AYDIN 2017

UZMANLIK TEZİ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI

Aile Hekimliği Anabilim Dalımız uzmanlık öğrencisi Dr. Melikhan KÜÇÜKTAŞCI'nın "BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ DOKTORLARININ D VİTAMİNİ TESTİ KULLANMA ÖZELLİKLERİ, POZİTİF SONUÇLAR VE KLİNİK KARARLARA ETKİSİ" isimli tezi incelenerek aşağıda isimleri yer alan jürimiz tarafından yapılan tez savunma sınavında başarılı bulunmuştur.

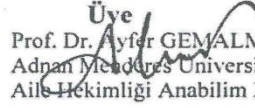


Başkan

Prof. Dr. Okay BAŞAK

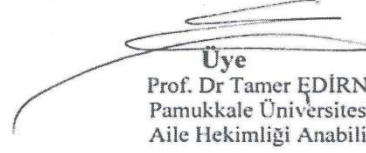
Adnan Menderes Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye



Prof. Dr. Ayfer GEMALMAZ
Adnan Menderes Üniversitesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye



Prof. Dr. Tamer EDİRNE
Pamukkale Üniversitesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemimin tamamında yardım ve desteklerini hiç esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Okay BAŞAK'a ve hocalarım Prof. Dr. Ayfer GEMALMAZ, Prof. Dr. Serpil DEMİRAĞ ve Prof. Dr. Güzel DİŐCİĐİL'e, Tezimde olan yardımlarından dolayı dostum Dr. Yahya UTLU'ya, Uzman olma sürecinde maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan eş kıdemlilerim başta olmak üzere asistan arkadaşlarıma, Beni yetiőtiren, büyüten ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim annem Yıldız KÜŐÜTAŐCI, babam Hüseyin KÜŐÜKTAŐCI ve değerli kardeőlerime,

Tıp eğitimimin ilk 6 yılında ve uzman olma sürecimde engelleri birlikte aőtığımız, destek ve güvenini her zaman hissettiğim, bana yaşama sevinci veren değerli eşim Meltem ve canım kızım Nil Hüma'ya teşekkür ederim.

Dr. Melikhan KÜŐÜKTAŐCI

ÖZET

Amaç: Vitamin D eksikliği kemik ve kas dokuları üzerinde bazı klinik belirtilere neden olmaktadır. Serum 25-OH Vitamin D eksikliği tanısı, genellikle 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altında serum düzeyi ile konur (1). Serum 25-OH Vitamin D testi, günlük uygulamada çok fazla kullanılmakta ve pozitif test sonucu da oldukça yüksek görünmektedir. Riskli gruplar haricinde düşük olarak elde edilen sonuçların birçoğu yalancı pozitiflikler olabilir. Çünkü serum 25-OH Vitamin D ölçümünde ülkemiz için yeterli standardizasyon çalışması yoktur, uluslararası ortak kabul edilen bir sınır değeri belirlenmemiştir, mevsimsel olarak serum 25-OH Vitamin D düzeyi değişebilmektedir ve serum 25-OH Vitamin D düzeyi kontrol edilirken serum Ca-PTH düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir (2-3) . Bu gibi durumlar da göz önüne alınmadan genellikle Vitamin D takviyesi yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, bir üniversite hastanesinde 2016 yılı içinde yapılan tüm serum 25-OH Vitamin D incelemelerindeki pozitif test sıklığı, test isteme endikasyonları ve klinik vitamin D eksikliği ön olasılıklarını dikkate alarak test sonuçlarının klinik kararlara etkisini belirlemektir.

Ön Bilgi: Vitamin D yağda eriyen vitaminler grubunda yer alan, besinlerle de elde edilebilmesine karşılık bir takım biyokimyasal tepkimeler sonucunda vücutta da sentezlenebilen bir hormondur. Ön hormon olarak bulunan vitamin D ultraviyole ışınlarıyla deride aktifleştirilir. Dolayısıyla vitamin D'nin aktifleşmesi kişinin güneşlenme düzeyine, yaşadığı mevsime, bulunduğu coğrafi bölgenin özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir. Besinlerle alınan vitamin D miktarı günlük ihtiyacını karşılayacak şekilde değildir (8). Vücutta kolesterolden sentezlenen vitamin D ise previtamin şeklinde karaciğerde birkaç ay depolanabilir. Kanda 1,25-OH vit D şekli birkaç saat bulunurken, 25-OH vit D 15-20gün kalabilir (4,5,6,7,8) .

Vitamin D düzeylerini en iyi gösteren parametre 25-OH vit D testidir. Bu testin ülkemiz için yeterli standardizasyon çalışması yoktur. Laboratuvarın ölçüm yöntemleri arasında bile belirgin farklılıklar oluşabilmektedir (4) . Klinik semptomların olmadığı durumlarda bakılan serum vit D düzeyleri ise daha fazla yanıltıcı sonuçlara yol açmaktadır.

Vitamin D, A vitamini gibi intoksikasyon tehlikesi oluşturan bir hormondur. Yenidoğanlarda D vitamininin günde 40.000 IU 1-4 ay kullanımı, erişkinde ise günde 100.000 IU birkaç ay kullanımı sonrasında vitamin D intoksikasyonu görülebilmektedir (5)

Vitamin D eksikliği düşünülürken, vitamin D tanısı koyarken ya da takviyesi yaparken klinik semptomlar çok iyi değerlendirilmelidir. Testteki yalancı pozitiflikler her zaman akılda tutulmalı, eğer imkanlar dahilinde ise Ca, PTH, P, ALP testi ile tanısal doğrulama yapılmasına dikkat etmek gerekmektedir (2-3-6-7) .

Yöntem ve gereç: Çalışmamız tanımlayıcı bir araştırmadır. Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesinde 1 OCAK 2016 – 31 ARALIK 2016 tarihleri arasında yapılan tüm serum 25-OH vit D testleri değerlendirmeye alındı. Ön araştırmada yaklaşık 16 bin defa testin yapıldığı saptanmıştır. Veriler hastane kayıtlarından elektronik olarak elde edilip ve test istemi ile ilgili tüm bilgiler, oluşturulan veri tabanına işlenecektir. Aynı kişide yapılan birden fazla test uygulamaları dikkate alındı. Bir yıl içinde test istenen tüm hastaların içinden rastgele seçilecek 800 hastanın klinik dosyalarına erişildi ve D vitamini ile ilişkili tüm veriler ayrıca kaydedilip değerlendirildi. Çalışma için hastane yönetiminden idari izin ve Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Veriler bir istatistik paket programında işlenerek istatistiksel olarak değerlendirildi.

SUMMARY

Aim: Vitamin D deficiency causes some clinical symptoms on bone and muscle tissues. Serum 25-OH Vitamin D deficiency is diagnosed with serum levels below 20 ng / ml (50 nmol / L) (1).

The serum 25-OH Vitamin D test is used too much in daily practice and the positive test result seems to be quite high. Apart from the risk groups, many of the results obtained as low can be false positives. Because there is not enough standardization work for our country in the measurement of serum 25-OH vitamin D, internationally accepted limit value is not determined, seasonal serum 25-OH Vitamin D level can be changed and when serum 25-OH Vitamin D level is controlled, serum Ca-PTH levels should be evaluated together (2-3). Vitamin-D supplementation is usually done without consideration of such situations.

The aim of this study is to determine the effect of test results on clinical decisions, taking into account the preliminary probabilities of clinical vitamin D deficiency with a positive test frequency in all vitamin serum 25-OH vit D assays performed in a university hospital in 2016 and indications for testing.

Preliminary information: Vitamin D is a hormone that can be synthesized in the body as a result of a number of biochemical reactions, although it can be obtained with a group of vitamins and vitamins. Vitamin D, which is an anterior hormone, is activated by ultraviolet rays. Therefore, the activation of vitamin D can vary depending on the person's level of sunbathing, the season in which he lives, and the characteristics of the geographical region in which he is living.

The amount of vitamin D taken with food is not enough to meet daily needs (8). Vitamin D, which is synthesized from cholesterol in the body, can be stored in the form of previtamin for several months in the liver. Kanda 1,25-OH vit D is present for several hours while 25-OH vit D can remain for 15-20 days (4,5,6,7,8).

The best indicator of vitamin D levels is the 25-OH vit D test. This test does not have enough standardization work for our country. Significant differences can occur even

among laboratory measurement methods (4). Serum vitamin D levels in the absence of clinical symptoms lead to more misleading results.

Vitamin D is a hormone that creates a danger of intoxication like vitamin A. Vitamin D intoxication can be seen in newborns when vitamin D is used 40,000 IU a day for 1-4 months, and for adults, 100,000 IU a day for a few months (5).

Clinical symptoms should be assessed very well when considering Vitamin D deficiency, diagnosing vitamin D, or when taking vitamin D supplements. The false positives in the test should always be kept in mind, and if possible, careful attention should be paid to the diagnostic verification with the Ca, PTH, P, ALP test (2-3-6-7).

Materials and methods: Our work is a descriptive research. All serum 25-OH vit D tests performed between January 1, 2016 and December 31, 2016 at Adnan Menderes University Hospital were evaluated. It has been found that about 16 thousand tests have been made in the preliminary investigation. The data will be obtained electronically from the hospital records and all information related to the test request will be processed into the database created. More than one test application on the same person was taken into account. Within a year, the clinical files of 800 patients to be randomly selected from all the patients who were asked to be tested were accessed and all data related to vitamin D were recorded and evaluated. Administrative permission from the hospital administration and approval from the Ethics Committee of the Faculty of Medicine were taken for the study. The data were statistically evaluated by being processed in a statistical package program.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
EKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş:	1
1.2. Amaç.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler ve Tarihçesi	2
2.2. D Vitamininin Yapısal Özellikleri.....	3
2.3. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması.....	3
2.4. D Vitamininin Etkileri	6
2.5. Günlük Vitamin D Gereksinimi	11
2.6. D Vitamini Eksikliği.....	11
2.7. D Vitamini Ölçüm Yöntemleri	13
2.8. D Vitamini Tedavisi	13
2.9. D Vitamini İntoksikasyonu.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
3.1. Verilerin Toplanması.....	16
3.2. Verilerin Kategorizasyonu.....	16
3.3. İstatiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
KAYNAKLAR.....	29

KISALTMALAR VE SİMGELER

25 (OH) vit D	: 25 hidroksi vitamin D
1,25 (OH)₂ vit D	: 1,25 dihidroksi vitamin D
1,25(OH)₂ D₃	: Kalsitriol
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Ca	:Kalsiyum
Cl	: Klor
FGF 23	: Fibroblast growth factor 23
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment insülin resistance index
IR	: İnsülin direnci
İM	: İntramuskuler
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
L	: Litre
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
mg/dl	: miligram/desilitre
nm	: nanometre
UV	: ultraviyole
IU	: ünite
ng/ml	: nanogram/mililitre
P	: fosfor
pg/ml	: pikogram/mililitre
µg/ml	: mikrogram/mililitre
PO	: Per Oral
VDR	: Vitamin D reseptörü

VKİ	: Vücut kitle indeksi
ES	: Endocrin Society
IOM	: Instute of Medicine
A.B.D.	: Amerika Birleşik Devletleri
T.C	: Türkiye Cumhuriyeti



TABLolar DİZİNİ

Tablo I. Günlük Vitamin D Gereksinimleri.....	11
Tablo II. D Vitamini Eksikliği Nedenleri.....	12
Tablo III. Vit D Ölçüm Yöntemleri	13
Tablo IV. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaş özellikleri.....	18
Tablo V. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre serum 25-OH vitamin D testi sonuçları.....	18
Tablo VI. Çalışmaya alınan kişilerin vitamin D düzeylerinin kategorilerine göre dağılımı	19
Tablo VII. Çalışmaya alınan hastalardan istenen serum 25-OH vitamin D testleri ve hastaların tedavi alma durumlarının hastane bölümlerine göre dağılımı.....	20
Tablo VIII. Çalışmaya alınan tüm kişiler için serum 25-OH vitamin D testi isteme ön tanıları ve test sonuçları vitamin D düzeyi kategorilerine göre dağılımı bölümlerine göre dağılımı	20
Tablo IX. Çalışmaya aldığımız 800 kişinin komorbid durumları	21
Tablo X. Çalışmaya alınan hastaların tedavi alma özellikleri, s=800	21
Tablo XI. Çalışmaya aldığımız kişilerin kontrol durumlarına göre vitamin D düzeylerinin kategorizasyonu.....	22
Tablo XII. Kişilerin tedavi verilenlerinin kontrolde gelme durumları.....	22
Tablo XIII. Kişilerin tedavi verilme, kontrole gelme durumları ve vitamin D düzeyleri kategorizasyonu	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D ₂ ve D ₃ vitaminlerinin molekül özellikleri	3
Şekil 2. D Vitamini Metabolizması.....	4
Şekil 3. Vitamin D İnaktivasyonu	5
Şekil 4. Vitamin D kaynakları ve Vücuda Etkileri.....	6
Şekil 5. 1,25-(OH) ₂ Vitamin D ₃ 'ün Etki Mekanizması	8



EKLER DİZİNİ

Ek-1: Etik Kural Onayı	38
-------------------------------------	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş:

Vitaminler, vücutta metabolik olayların normal bir şekilde gerçekleşmesi, sağlıklı durumun sürdürülmesi için gerekli olan ve besinler içinde az miktarlarda alınan organik bileşiklerdir. Vitaminler, dokuda depolanma kapasiteleri, vücut sıvılarındaki dağılımları, dayanıklılıkları ve çözünürlüklerine göre yağda ve suda eriyen vitaminler olarak iki grupta sınıflandırılır. D vitamini yağda çözünen vitaminlerdendir (8).

D vitamininin en önemli fizyolojik işlevi; bağırsaktan kalsiyum (Ca) ve fosfor (10) emilimini sağlayarak, paratiroid hormon (PTH) ile birlikte Ca/P düzeylerini normal fizyolojik aralıkta tutmak ve böylece en uygun kemik mineralizasyonu, metabolik ve nöromusküler fonksiyonu sağlamaktır(1).

Vitamin D eksikliği, kemik ve kas dokuları ile ilgili bazı klinik belirtilere neden olmaktadır. Serum 25-OH Vitamin D eksikliği tanısı, genellikle 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altında serum düzeyi ile konur (1).

1.2. Amaç

Serum 25-OH Vitamin D testi, günlük uygulamada çok fazla kullanılmakta ve pozitif test sonucu da oldukça yüksek görünmektedir. Riskli gruplar dışında düşük olarak elde edilen sonuçların birçoğu yalancı pozitiflikler olabilir. Çünkü serum 25-OH Vitamin D ölçümünde ülkemiz için yeterli standardizasyon çalışması yoktur, uluslararası ortak kabul edilen bir sınır değeri belirlenememiştir, mevsimsel olarak serum 25-OH Vitamin D düzeyi değişebilmektedir ve serum 25-OH Vitamin D düzeyi ölçülürken serum Ca-PTH düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir (2-3) . Bu gibi durumlar da göz önüne alınmadan genellikle Vitamin D takviyesi yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, bir üniversite hastanesinde 2016 yılı içinde yapılan tüm serum 25-OH Vitamin D incelemelerindeki pozitif test sıklığı, test isteme endikasyonları ve klinik vitamin D eksikliği ön olasılıklarını dikkate alarak test sonuçlarının klinik kararlara etkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler ve Tarihçesi

D vitamini yağda eriyen vitaminler (ADEK) grubuna dahildir. Diyetle elde edilebilmesine karşılık vücutta da bir dizi reaksiyon sonucu sentezlenebilir. D vitamininin insan vücudundaki başlıca görevi Ca döngüsü ve kemik metabolizmasını düzenlemektir (9). İnsanlarda D vitamininin en önemli kaynağı diyetle alınabilen formlar olan D3 (Kolekalsiferol) ve D2'dir (Ergokalsiferol) (10).

D vitamini eksikliği nedeniyle gelişen raşitizm hastalığı, bilimsel anlamda 17. Yüzyıl ortalarında tanımlanmıştır. Amerikan biyokimyacı McCollum tarafından D vitamininin balık yağında bulunan antiraşitik faktör olarak tanımlanması ile ilk kez 1920 yılında isimlendirilmiştir.

Kısaca Vitamin D tarihini:

1645: Glisson İngiltere'de şehirli çocuklarda raşitizmi İngiliz Hastalığı olarak tarifledi

1822: Sniadecki güneş ışığının yararlı etkilerinden bahsetti

1912: Hopkins vitaminleri gösterdi

1920: Mccollum antiraşitik faktörü tanımladı

1921: Mellanby vitamin D'yi tanımladı

1923: Goldblatt ve Soames ciltte UV etkisi ile vitamin D oluştuğunu gösterdi

1930: Windaus Vitamin D'nin biyokimyasal yapısını gösterdi

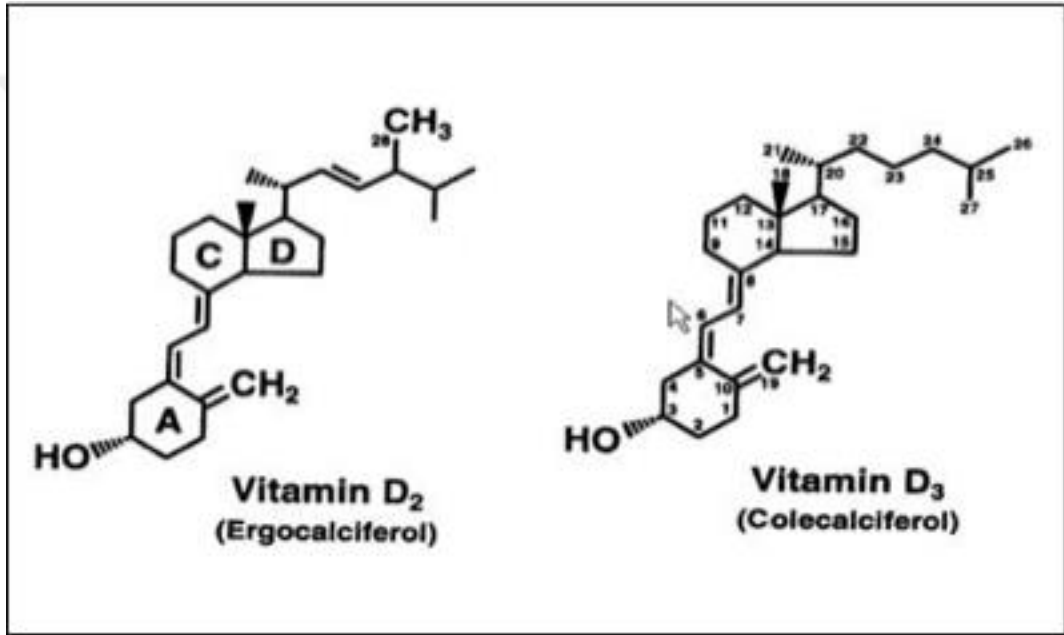
1950: Carlsson ve Nikolaysenn diyetdeki kalsiyum emiliminin vitamin D ile ilişkisini gösterdi

1975: Hauslerr D vitamininin bağlandığı nükleer reseptörü tanımladı

1997: Fu ve arkadaşları 1 α hidroksilazı klonladı

2.2. D Vitamininin Yapısal Özellikleri

Vitamin D bir ön hormondur. D vitamininin D3 ve D2 olmak üzere iki kaynağı vardır. Hayvansal kaynaklı olanı D3, bitkisel kaynaklı olanı D2 olarak isimlendirilmektedir (11). D2 vitamini karbon 22 (C22) ile karbon 24 (C24) arasında çift bağa sahip olması ve karbon 24'te metil grubu içermesiyle D3 vitamininden ayrılmaktadır; bu durum D2 vitamininin biyolojik etkinliğinin D3'e göre 3-10 kat daha az olmasına yol açar (12). D2 ve D3 vitaminlerinin molekül özellikleri **Şekil-1**'de gösterilmiştir.



Şekil 1. D2 ve D3 vitaminlerinin molekül özellikleri

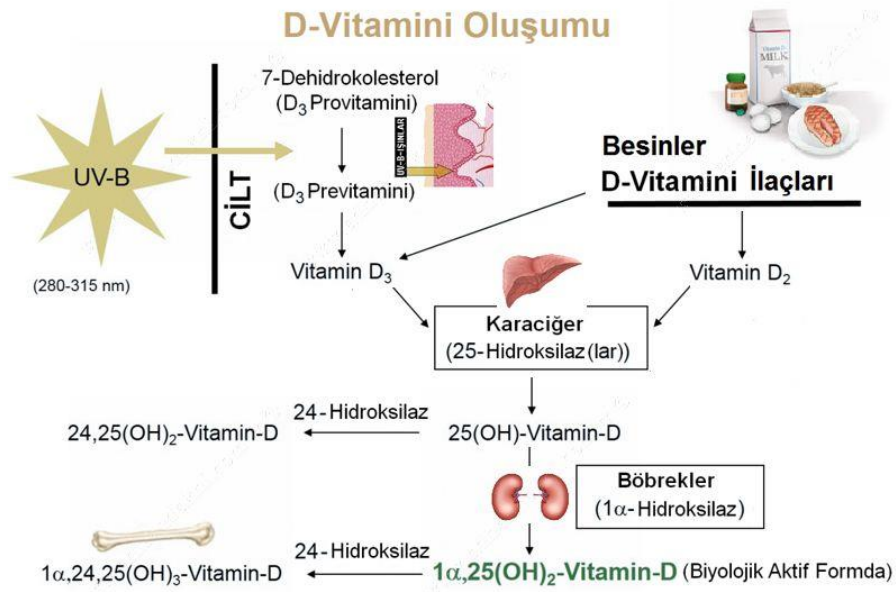
2.3. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

Vitamin D, kolesterolden köken alan bir dizi reaksiyon ile üretilen bir vitamindir. Provitamin D3 (7-dehidrokolesterol), insan derisinin epidermis tabakasında, 280-315 nm dalga boyundaki Ultraviyole-B (UV-B) ışınlarının etkisiyle provitamin D3'e dönüşür. Daha sonra vitamin D'ye izomerize olarak kan dolaşımına geçer ve büyük bir kısmı (%95) vitamin-D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır. Karaciğerde sitokrom monoksijenaz grubundan CYP27 enzimi aracılığıyla 25-hidroksilasyona uğrayarak 25-OH Vitamin D'ye (Kalsidiol) dönüşür. Serum 25-OH Vitamin D inaktif olmasına rağmen vücuttaki D vitamini düzeyini en iyi yansıtan parametredir. Dolaşımda yaklaşık 15-20 gün kalır (4,8). Böbreğe taşınan 25-OH Vitamin D, burada 1- alfa hidroksilaz CYP27B1 enzimi

aracılığıyla 1- α hidroksilasyona uğrayarak etkin formu 1,25-(OH)₂Vitamin D3'e dönüşür (22). 1,25-(OH)₂ D3 dolaşımında birkaç saatliğine yer aldıktan sonra etkinliğini kaybeder. Renal dokudaki 1-alfa hidroksilaz etkinliği PTH tarafından kontrol edilmektedir.

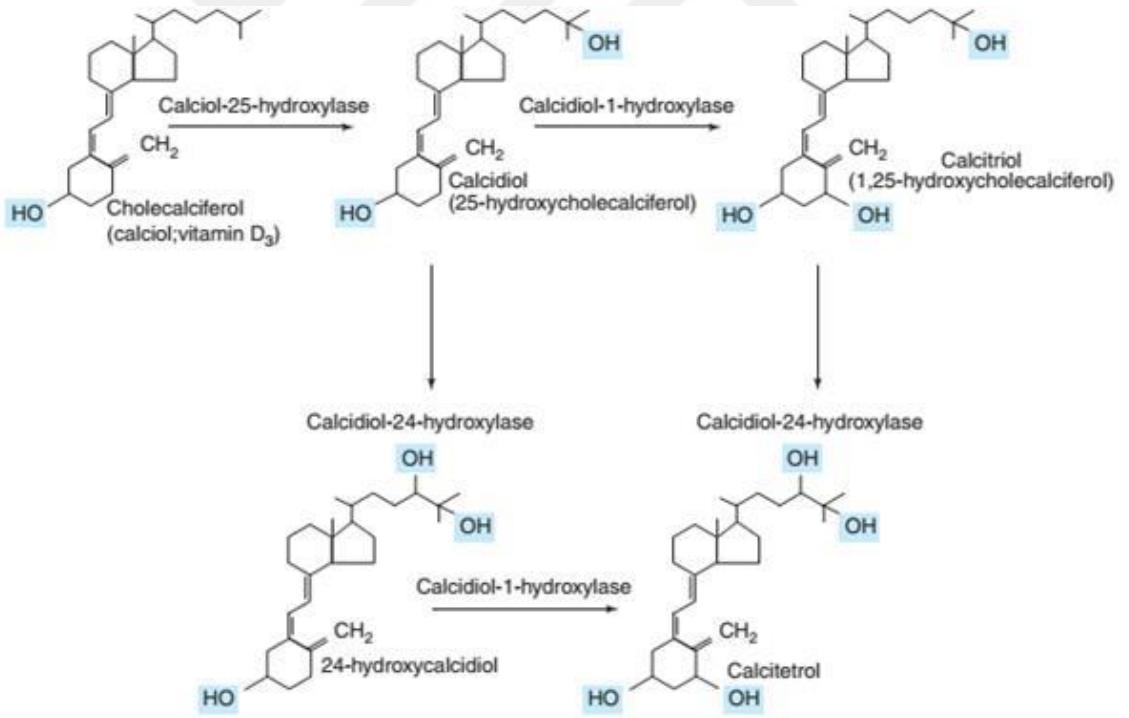
Son zamanlarda 1-alfa hidroksilaz enziminin böbrek dışında barsak, prostat, meme, epidermis, makrofajlar, pankreas ve paratiroid bezinde de bulunduğu; dolayısıyla aktif D vitamini üretimi için böbrek dışı dokularda da 25-OH Vitamin D düzeylerinin yeterli olması gerektiği gösterilmiştir (12).

1,25-(OH)₂ Vitamin D3 aktif metabolit olmasına rağmen yarı ömrü çok kısa olduğundan (4-6 saat) serumdaki D vitamini düzeyini iyi bir şekilde ölçemez. Serum ve dokularda Ca ve P seviyesinin artışı 1-alfa hidroksilaz aktivitesini inhibe ederken, PTH ve düşük Ca-P düzeyleri ise 1-alfa hidroksilaz aktivitesini ve sonuçta 1,25-(OH)₂ Vitamin D3 üretimini artırır (12). 1,25-(OH)₂ Vitamin D3'ün inaktivasyonu böbrekte 24 hidroksilasyon (24-hidroksilaz CYP24A1 aracılığıyla) yoluyla 24,25-(OH)₂ Vitamin D3'e dönüşmesi ile gerçekleşir. Bu enzimin aktivitesi de Ca-P ve 25-(OH)₂ Vitamin D seviyeleri üzerinden negatif geri besleme mekanizmasıyla belirlenmektedir (12). D vitamini metabolizması Şekil 2'de gösterilmiştir. 1,25-(OH)₂ Vitamin D, previtamin D3 ve 25-OH Vitamin D'den farklı olarak yağ dokusunda birikmez.



Şekil 2. D Vitamini Metabolizması

D vitamininin etkinliğinin sonlandırılması hem karaciğerde hem de böbrekte bulunan 24-hidroksilaz enzimi ile olur. Bu enzim tercihen 1,25-(OH)₂ D'ye bağlanır ve böylece dokulardaki aktif D vitamininin etkisi sınırlanır. Ayrıca 1,25-OH D vitamini, 24-hidroksilaz enziminin salınımını artırmakta böylece 1,25-(OH)₂ D vitamininin inaktif formuna çevrilmesi ve safrayla atılması sağlanmaktadır (13). İnaktif metabolitlerinin çoğu vücuttan glukuronik asit ile konjüge olarak safra yoluyla feçesle atılırken, idrarla atılım sadece yaklaşık %1 oranında. Diğer yandan, 1,25-(OH)₂ D sentezi azaldığında 1- alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır (14,15,16,17). Vitamin D inaktivasyonu **Şekil 3**'te gösterilmiştir. Aynı zamanda 280-315 nm dalga boyundaki UV-B ışınları da D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere (lumisterol, takisterol) dönüştürür. Bu mekanizma, güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (18,19,20,21).

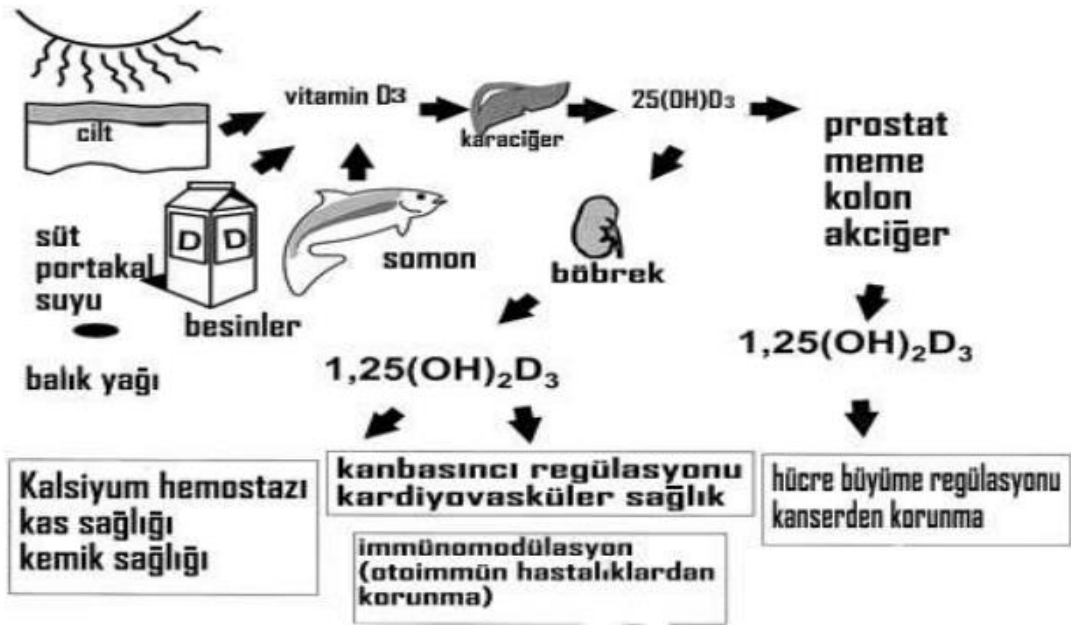


Şekil 3. Vitamin D İnaktivasyonu

Oral yolla alınan vitamin D parenteral uygulamaya göre plazma 25-OH Vitamin D düzeyinin daha hızlı ancak daha kısa süreli artışına neden olmaktadır (22). Tüm vücutta hafif derecede eritem oluşturacak derecede (açık tenlilerde 15-20 dakikada oluşurken, koyu tenlilerde daha uzun süreler almaktadır) güneş ışığına maruz kalma sonucunda kan vitamin D düzeylerinde saptanan artış, oral yoldan alınan 10.000–25.000 IU vitamin D'ye eşdeğerdir(23).

2.4. D Vitamininin Etkileri

1,25 (OH)₂ vitamin D plazma PTH, serum Ca, P ve ALP düzeylerini kontrol eder. D vitamini, hücre büyümesi ve farklılaşmasında görev alır. Vitamin D kaynakları ve vücuttaki etkileri Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Vitamin D kaynakları ve Vücuttaki Etkileri (103)

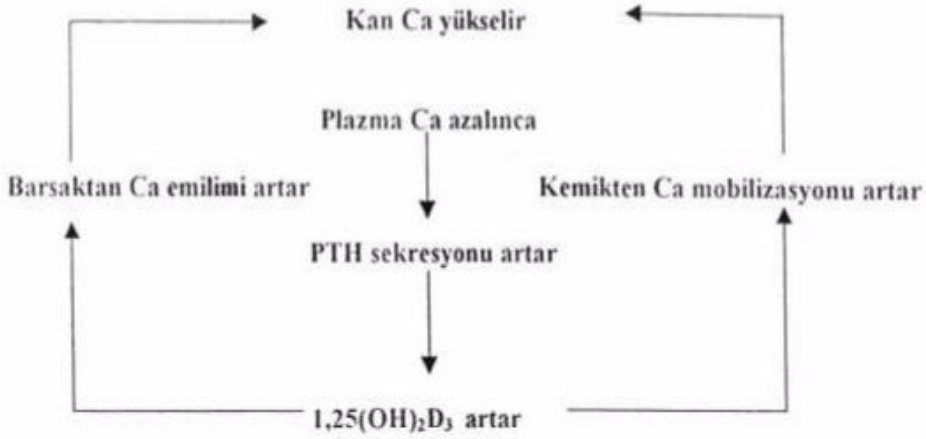
Diyetle alınan D vitamininin hepsi 25-OH vitamin D'ye çevrilemez; yağ dokusu tarafından emilir (24). Steroid yapıda bir hormon olarak kabul edilen D vitamininin böbrek başta olmak üzere, ince bağırsak, osteoblastlar, pankreasta adacık hücreleri, paratiroid bezleri, beyin hücreleri ve epitelde reseptörleri bulunur.

D vitamini PTH ve kalsitonin ile beraber Ca ve P homeostazisini düzenlemektedir. Parathormon ve kalsitoninle birlikte bağırsaktan kalsiyumun aktif transportunu artırır. Bağırsak ve böbreklerde fosfor geri emilimini uyarır (25, 26, 27).

Üretilen 1,25-(OH)₂ vitamin D3 kana salınarak böbrek, kemik ve barsak gibi hedef dokulara taşınır. Hedef dokularda reseptörlerine bağlanarak mRNA sentezini ve hormonun biyolojik etkilerini açığa çıkaran protein translasyonunu uyarır. Steroid reseptör ailesinin bir üyesi olan 1,25-(OH)₂ vitamin D3 reseptörünün geni klonlanmıştır (28). 1,25-(OH)₂ vitamin D3'ün esas hormonal fonksiyonu kalsiyum ile fosforun bağırsaklardan emilmesini sağlamak ve PTH'un uyardığı osteoklastik kemik rezorbsiyonuna yardımcı olmaktır. Barsak mukoza epiteline gelen 1,25-(OH)₂ vitamin D3 sitozolde bulunan reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerin çekirdeklerine taşınır ve orada kalsiyum bağlayan protein mRNA'nın yapılmasını sağlar. Bu spesifik mRNA yardımıyla barsak mukoza hücresinde sentez edilen kalsiyum bağlayan protein, kalsiyumun barsaktan kana geçişini düzenler. Vitamin D eksikliği oluşturulmuş hayvanlarda 1,25-(OH)₂ vitamin D3 enjeksiyonundan yarım saat sonra barsak mukoza epitelini fırçamsı kenarlarında ALP ve kalsiyum bağımlı ATP aktivitesinin artması sonucu kalsiyum emiliminin arttığı bildirilmiştir (29). 1,25-(OH)₂ vitamin D3 kemikte osteoklast benzeri hücrelerin aktivitelerini artırırken, osteoblast benzeri hücrelerin aktivitelerini baskılar (28). Osteoklastlar vitamin D reseptörü içermezler, ancak 1,25-(OH)₂ vitamin D3'ün kemik iliğinde kök hücreden osteoklast oluşumunda rol aldığına dair bazı deliller vardır (66). 1,25-(OH)₂ vitamin D3'ün kalsiyumun kemikten rezorbsiyonunu sağlayabilmesi için PTH varlığıyla birlikte, PTH eksikliği durumlarında, farmakolojik dozlarda 1,25-(OH)₂ vitamin D3 kemik rezorbsiyonunu uyarabildiği gösterilmiştir.

Günümüzde 1,25-(OH)₂ vitamin D ve diğer D vitamini metabolitlerinin kemik metabolizması üzerindeki etkileri konusundaki araştırmalar devam etmektedir (31). 1,25-(OH)₂ vitamin D3'ün böbreklerde kalsiyum ve fosfor tutulumuna doğrudan olarak etki edip etmediği bilinmemektedir (30). 1,25-(OH)₂ vitamin D3 azaldığında idrarla fosfat atılımının artması artan PTH düzeyi ile açıklanır. Kanda 1,25-(OH)₂ vitamin D3 artınca böbrek tübül hücrelerinden fosfor geri emilimi artar (29). 1,25-(OH)₂ vitamin D3'ün 24-hidroksilaz enzimini uyararak 24,25-(OH)₂ vitamin D3'ün oluşumunu sağlama ve 1 -

hidroksilaz enzimini inhibe ederek 25-OH vitamin D₃'ün, 1,25-(OH)₂ vitamin D₃'e dönüşümünü azaltma gibi böbrekteki vitamin D metabolizması üzerinde önemli etkiler vardır (28). Ayrıca 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ PTH'nun sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder. 1,25-(OH)₂ vitamin D₃'ün etki yerleri ve mekanizmaları Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. 1,25-(OH)₂ Vitamin D₃'ün Etki Mekanizması

1,25-(OH)₂ vitamin D₃ yapımı, mitokondriyal bir enzim olan 1-hidroksilaz geri besleme (feed-back) sistemi ile kontrol altındadır. 1,25-(OH)₂ vitamin D arttığında negatif geri besleme ile 25-OH vitamin D yapımı inhibe olur. PTH böbrekte 1,25-(OH)₂ vitamin D yapımını etkileyen en önemli faktördür. Primer hiperparatiroidide 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeyi artarken, hipoparatiroidide azalır. Serum Ca ve P düzeyleri 1,25-(OH)₂ vitamin D yapımını etkiler. Serum Ca ve P düzeyleri normale döndüğünde böbrekte 1,25-(OH)₂ vitamin D inaktif metabolitlerine dönüşür (27). D vitamini eksikliğinde 1,25-(OH)₂ vitamin D'nin sentezi en yüksek seviyededir. Fosfor, böbrekte 1-hidroksilaz aktivitesi üzerine etki eden faktörlerden diğeridir. Fosfor eksikliği sonucunda 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeyindeki artışla Ca ve P'un bağırsaklardan emilimi artar. Fosfordan başka prolaktin, büyüme hormonu, insülin ve kalsitonin de 1- α hidroksilazın uyarılmasına neden olur (32,33).

1,25-(OH)₂ vitamin D'nin etkisi, hedef organdaki sitozol reseptörüne bağlanması ile başlar. 1,25-(OH)₂ vitamin D reseptör kompleksi, hücre nükleusunda mRNA sentezi için DNA transkripsiyonunu uyarır ve hormonun biyolojik etkilerini oluşturan proteinlerin sentezini sağlar (32). 1,25-(OH)₂ vitamin D3 reseptörleri, bağırsak mukoza epitel hücresi dışında deri, beyin, pankreasın hücreleri, kemik doku (osteoblastlar), kemik iliği (monosit, makrofaj ve megakaryosit), over, testis, plasenta, timus ve meme dokusu duktulus epitelyum hücrelerinde de tespit edilmiştir (13,14, 28,29,). 1,25-(OH)₂ vitamin D3'ün tümör hücrelerin proliferasyonunu inhibe edip, farklılaşmasını uyardığı, insülin sekresyonunu artırdığı ve meme duktus epitel hücrelerindeki reseptörlerini etkileyerek süte kalsiyum geçişini sağladığı gösterilmişse de bağırsak epitelyum hücresi dışındaki bu 1,25-(OH)₂ vitamin D3 reseptörlerinin klinik önemleri günümüzde henüz bilinmemektedir (29,34).

D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmde myelofibrozis oluşması ve tedaviden sonra düzelmesi D vitamini ile hemotopoetik sistem arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak bundan paratiroid hormonun sorumlu olduğunu düşünen araştırmacılar da vardır (34). Böbrekte üretilen diğer bir metabolit 24-hidroksilasyon sonucu oluşan 24,25-(OH)₂ vitamin D3 olup, osteoid dokuda kalsiyum fosfat apatit kristallerini çöktürerek kan kalsiyumunu düşürdüğü sanılmaktadır (34). 1,25,26-(OH)₃ vitamin D ve 25,26-(OH)₂ vitamin D'nin ise biyolojik aktivitelerinin olmadığı kabul edilmekle birlikte, organizmada vitamin D konsantrasyonu arttığı durumlarda 1- α -hidroksilaz enziminin inhibe olup 1,25,26-(OH)₃ vitamin D ve 25,26-(OH)₂ vitamin D konsantrasyonlarının artması, bu metabolitlerin organizmayı vitamin D toksisitesine karşı korudukları şeklinde yorumlanmaktadır (35, 36).

Organizmada kalsiyum dengesi bağırsaklar, fosfor dengesi ise böbrekler tarafından düzenlenmektedir. 25-OH vitamin D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür (73). Kalsiyumun bağırsaklardan emilimi Vitamin D'nin eksik olduğu durumlarda %10–15 civarındayken, D vitamini seviyesinin normal olduğu durumlarda %30-80'lere kadar çıkmaktadır (73). D vitamini düzeyi normal ise, bağırsaklardan kalsiyum emilimi yeterli olmakta, buna bağlı olarak PTH ve 1,25-(OH)₂ Vitamin D'nin aktivitesi normal sınırlarda kalmakta ve kemiğin mineralizasyonu olumlu yönde etkilenmektedir. Eğer 25-OH vitamin D düzeyi normal sınırların altında ise, barsaktan kalsiyum emilimi azalmakta ve hipokalsemiye bağlı

sekonder hiperparatiroidizm oluşmaktadır. PTH, böbreklerde 1- α -hidroksilaz enziminin aktivitesini artırmak suretiyle 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeyini yükseltmektedir (37). 1,25-(OH)₂ vitamin D ve PTH, kemiklerden kalsiyumu mobilize edilerek mineralizasyonu olumsuz etkilemektedir. Bütün bunların neticesinde, PTH'nun yükselmesine neden olan serum 25-OH vitamin D düzeyi, yani eşik değeri önem kazanmaktadır. Yetişkinlerde bu eşik değer 15 ng/ml (37,5 nmol/L) olarak belirlenmiştir (29, 34). Çocuklarda belirlenmiş bir eşik değer olmamakla birlikte, 25-OH vitamin D düzeyinin 11 ng/ml'nin altına indiği durumlarda organizmada PTH ve 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir (76, 77). Bu nedenle, 25-OH vitamin D düzeyi düşük olan ancak raşitizm bulguları olmayan çocuklarda PTH ve 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeyi yüksek ölçülebilmektedir (38, 39). Henüz raşitizme ait klinik bulguların olmadığı ancak PTH'nun yükselmesine neden olan 25-OH vitamin D düşüklüğü (subklinik D vitamini yetersizliği) önem arz etmektedir. D vitamininin raşitizm haricinde bazı kanserler, tip 1 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi kronik hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (40,41,42).

Vitamin D için asıl hedef bağırsaktan kalsiyum emilimini ve osteoklast aktivitesini artırmak olmakla birlikte, makrofajlar, beyin, kolon, prostat, meme ve diğer bazı bölgelerde de işlevleri vardır. Bu bölgelerde yerel olarak 1,25-(OH)₂ vitamin D üretilmektedir. D vitamininin özellikle bu bölgelerde 200 kadar geni (osteokalsin, osteopontin, kalbindin, 24-hidroksilaz gibi) regüle ederek hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını kontrol ettiği ve bu hücrelerde malign transformasyonu azalttığı düşünülmektedir (44). D vitamini yetersizliğinin kemik dışı doku sonuçları arasında dilate kardiyomiopati, kemik iliği fibrozisi ve pansitopeni veya hipokrom mikrositer anemi sayılabilir (28). D vitamini ve demir eksikliği de birlikte sık görülür (43). D vitamini yetersizliği ile birlikte görülebilen diğer durumlar; immün işlevlerde bozukluk, hücresel farklılaşma ve çoğalmada gecikme ile tip 1 diyabettir (40, 78). 1,25-(OH)₂ vitamin D otoimmün ensefalomyelit, multipl skleroz ve tip 1 diyabete karşı koruyucudur (78). D vitamini eksikliğinde hipertansiyon, enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar daha sık görülür. Obezite ile birlikteliği sıktır. D vitamininin yağlı dokuda birikerek dolaşımdaki miktarının azaldığı düşünülmektedir (79).

2.5. Günlük Vitamin D Gereksinimi

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Güneş ışığı yetersiz ise o zaman diyetle alınması gereken miktar önem kazanır. Diyetle alınması gereken günlük D vitamini gereksinimi bireyin bulunduğu coğrafyaya, hava kirliliğine, güneşlenme durumuna, güneşlenme saatine, ten rengine, genetik yapıya, beslenme durumuna, yaşam tarzına ve açık havadaki giysi durumuna bağlı olarak değişebilmektedir (45,46,47).

D vitamini eksikliğini önlemek için, Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) ve Amerika Endokrin Derneği'ne (Endocrine Society, ES) göre günlük alınması önerilen D vitamini düzeyleri aşağıdaki **Tablo I**'de listelenmiştir (48, 49).

Tablo I. Günlük Vitamin D Gereksinimleri

Yaş	IOM Önerileri	ES Önerileri
0-12 ay	400 IU (10 µg)	400-1000 IU
1-18 yaş	400 IU (10µg)	600-1000 IU
19-70 yaş	400 IU (10 µg)	1500-2000 IU
Gebelik ve Laktasyon (14-18 yaş)	400 IU (10 µg)	600-1000 IU
Gebelik ve Laktaasyon (19-50 yaş)	400 IU (10 µg)	1500-2000 IU

2.6. D Vitamini Eksikliği

Vitamin D düzeyleri, serum 25-OH vit D ile ölçülür.

- < 20 ng /ml = belirgin eksiklik
- 20 - 29 ng /ml = hafif eksiklik
- 30-100 ng /ml = optimal düzey olarak değerlendirilir (52).

Ülkemizden Uçar ve ark, son yıllarda Ankara bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini belirgin eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini hafif eksikliği tespit edilmiştir (50). İngiltere'de yakın zamanda yapılan bir

çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin nüfusun %50'sinden fazlasında D vitamini hafif eksikliği, %16'sında da belirgin D vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir (51).

Yapılan çalışmalarda 25-OH vitamin D serum düzeyini 75-110 nmol/L (30-44 ng/ml) aralığında tutmanın insan sağlığına ek faydaları olabileceği gösterilmiş ve birçok kanser tipi, otoimmün hastalıklar, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları risklerinde azalma olabileceği öne sürülmüştür (52,53,54). Ekvatora uzak bölgelerde yaşayanlar, koyu tenli kişiler, 70 yaş üstü erişkinler, güneş görmeyecek şekilde giyinenler, kapalı alanlarda uzun vakit geçirenler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullanan kişiler D vitamini eksikliği açısından risk altındadırlar. Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo-2 de belirtilmektedir.

Vitamin D yağda eriyen vitaminlerden olduğu için obezlerde yağ dokusunda depolanması artmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle obezlerde vitamin D daha düşük bulunmaktadır (55). Ancak yapılan çalışmalar D vitamini ve obezite ilişkisini net olarak ortaya koyamamaktadır (56,57). Çünkü hem D vitamini hem de obezite birçok faktörden etkilenmektedir.

Tablo II. D Vitamini Eksikliği Nedenleri

Üretim-Alım Yetersizliği	Vitamin D'nin Artmış Kaybı	Azalmış 25 Hidroksilasyon	Azalmış 1 α -Hidroksilasyon	Hedef Organ Direnci
-Ciltte azalmış yapım -Diyette eksiklik -Malabsorbsiyon	-Metabolizma artışı (barbitüratlar, fenitoin, rifampin) -Bozulmuş enterohepatik dolaşım	-Karaciğer hastalığı -İzoniazid kullanımı	-Hipoparatiroidizm -Böbrek yetmezliği -Ketokonazol kullanımı -1 α -hidroksilaz mutasyonu -Onkojenik osteomalazi -X'e bağlı hipofosfatemik rikets	-D vitamini reseptör mustasyonu -Fenitoin

D vitamini belirgin ve hafif eksikliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların da içinde olduğu birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (67,68). Son yıllarda D vitamini eksikliğine atfedilen birçok hastalık olmakla birlikte doğrudan D vitaminine bağlı olan iki tip rahatsızlık bulunmaktadır. Bunlar Raşitizm ve Osteomalazidir. Raşitizm, kollajen matriksinin oluşumunun devam ettiği ancak mineralizasyonun tam olmaması sonucu yumuşak ve esnek kemik oluşumu ile seyreden bir hastalıktır. Osteomalazide ise

mineralize kemiklerin demineralizasyonuna bağlı kırıklara duyarlılık artmaktadır (69). Vitamin D osteoporozlu kişilerde kırık riskini azaltmaktadır.

2.7. D Vitamini Ölçüm Yöntemleri

Vitamin D'nin; enzim immünoassay (EIA), otomatize immünoassay (IA), radyo immünoassay (RIA), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) gibi farklı immünolojik ve immünolojik olmayan yöntemlerle ölçümleri yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda analiz yöntemine göre sonuçlarda farklılık olabileceği görülmektedir (58,59,60). Vitamin D ölçüm yöntemleri avantaj ve dezavantaj durumlarına göre **Tablo III**'te listelenmiştir.

Tablo III. Vitamin D Ölçüm Yöntemleri

Vitamin D Ölçüm Yöntemleri	Avantajları	Dezavantajları
Manuel RIA	- Ucuz	- Radyoaktif işlem ve raf ömrü sorunları
EIA	- Ucuz	- Matriks etkisine duyarlı
Otomatize IA	- Yüksek test kapasitesi gereksinimine yanıt verir	- Matriks etkisine duyarlı - Sadece 25-OH Vitamin D3 ölçer
HPLC	- Ucuz - 25-OH Vitamin D3 ve D2 ölçümü	- İnterferans sorunu - Türevlendirme ve örnek miktar sorunu
LC-MS/MS	- 25-OH Vitamin D3-D2 ve diğer metabolitlerin ölçümü - Kısa sürede yüksek doğruluk - İnternal standart kullanımı	- İnterferans sorunu

2.8. D Vitamini Tedavisi

Vitamin D eksikliğinde temel olarak önerilen güneşlenme ve düzenli beslenmedir. Bu vitaminin az bir kısmı (%10- 20) gıdalar ile alınır. Önemli bir kısmı (%80-90) UV-B ışınları etkisiyle ciltte sentezlenir. Sentez için ciltle güneş ışını arasında hiçbir engel bulunmamalıdır. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi en etkin olarak Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem (ciltte hafif pembelik) dozu (MED) oluşturacak şekilde karşılaşması (~1 MED) durumunda deride, oral alınan yaklaşık 20 000 IU vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde vitamin D sentezi gerçekleşir (70,61). Sadece el, kol

ve bacakların güneşe maruz kalması (~0,5 MED) durumu ise yaklaşık 3000 IU vitamin D sentezi sağlar.

Cilt rengi açık olan bir insanda minimal eritem dozuna 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu ciltli bir kişide bu süre 3-4 kat daha uzun olabilir. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D sentezini engeller (62,70) .

Piyasada birçok D vitamini preparatı bulunmaktadır. Kapsül, damla ve ampul formlarda bulunan ilaçlar oral ve i.m. kullanılabilir. Verilen her 100 IU (2,5 mikrogram) D vitamini serum 25-OH D düzeyini 0,7-1 ng/ml artırır.

Ağızdan (PO) günde 800 IU vitamin D3 ve 1200 mg Ca verilen 3270 Fransız yaşlı kadın hastada yapılan bir çalışmada 3 yıl sonra kalça kırık riskinde %43, vertebra dışı kırık riskinde %32 azalma görülmüştür (52). Günde 700 IU vitamin D3 ve 500 mg Ca alan 65 yaş üstü 389 erkek ve kadında yapılan başka bir çalışmada vertebral kırık riskinde %58 oranında azalma görülmüştür(53).

Bischoff ve arkadaşları vertebra dışı ve kalça kırık riskini önleyen optimal vitamin D dozunu 700-800 IU vitamin D3/gün olarak önermişlerdir (7). Amerikan Ulusal Osteoporoz Birliği (National osteoporosis society – NOS) kılavuzuna göre Vitamin D eksikliği saptanan hastalarda (<30ng/ml) tedavi gerekmektedir. Yükleme tedavisinin rejimleri bölünmüş veya haftalık dozlarla toplamda yaklaşık 300.000 IU olarak uygulanması önerilmektedir. Tek seferde 300.000 IU PO veya kas içi uygulama veya bölünmüş dozlarla tedavi şeklinde uygulanmaktadır. Bölünmüş dozlarla şu şekilde tedaviler önerilebilir:

- 50.000 IU/hafta olmak üzere 6 hafta süreyle (300.000 IU)
- 20.000 IU/haftada iki doz olmak üzere 7 hafta süreyle (280.000 IU)
- 4.000 IU/gün olmak üzere 10 hafta süreyle (280.000 IU)

Endokrinoloji Topluluğu'nun yayınladığı klinik kılavuzda D vitamini eksikliği olan yetişkinlerde 50.000 IU/hafta Vitamin D2 8 hafta süreyle veya Vitamin D düzeyi 30 ng/ml

üzerine çıkana kadar 6000 IU/gün, ardından 1500-2000 IU/gün idame tedavi verilmesi önerilmektedir (63).

2.9. D Vitamini İntoksikasyonu

Serum 25-OH vitamin D düzeyi 150 ng/ml üstünde olduğunda vitamin D intoksikasyonu görülmektedir. Yenidoğanlarda D vitamininin günde 40.000 IU 1-4 ay kullanımı, erişkinde ise günde 100.000 IU birkaç ay kullanımı sonrasında vitamin D intoksikasyonu görülebilmektedir (5). Bu hastalarda iştahsızlık, kusma, baş ağrısı, aritmi, HT, poliüri, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri damar kalsifikasyonu, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (65,66).

Son yıllarda vitamin D'nin popülerleşmesi ile giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Damla şeklinde preparatlar 50.000 IU, ampul şeklinde olanlar 300.000 IU vitamin D içermektedirler. Vitamin D tedavisi verilirken ayrıntılı sorgulama ve seçilecek müstahzarlar, D vitamini intoksikasyonu açısından yüksek önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bir Üniversite Hastanesi Doktorlarının D Vitamini Testi Kullanma Özellikleri, Pozitif Sonuçlar Ve Klinik Kararlara Etkisi çalışmasına Adnan Menderes Üniversitesi Etik Kurulu'nun 09.03.2017 tarih ve 53043469-050.04.04 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

3.1. Verilerin Toplanması

Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesinde 1 OCAK 2016 – 31 ARALIK 2016 tarihleri arasında yapılan tüm serum 25-OH Vitamin D testleri değerlendirmeye alındı. Veriler hastane kayıtlarından elektronik olarak elde edildi ve test istemi ile ilgili tüm bilgiler, oluşturulan veri tabanına işlendi. Servis, poliklinik, acil ve yoğun bakımlardan alınan tüm veriler uzmanlık alanlarına göre sınıflandırıldı. Aynı kişide yapılan birden fazla test uygulamaları dikkate alındı.

Bir yıl içinde toplam 16230 kişiye serum vitamin D testi yapılmıştı. Bu hastalar içinden sistematik rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen 800 hasta örneklem grubumuzu oluşturdu ve klinik dosyalarına erişildi. 800 kişi sayısı hedef tayin edildikten sonra her 20 kişiden biri listeden çalışmamıza alındı. Dosyalardan hastaların gelişte kaydedilen başlıca yakınmaları, özgeçmişlerinde yer alan kronik rahatsızlıkları, laboratuvarında yapılan Ca-P-ALP-PTH ek tahlilleri, verildiyse reçetelerinden tedavileri elde edilip kaydedildi. Seçtiğimiz 800 hastanın bir sonraki yıl içerisinde tekrar gelişleri ve vitamin D tetkiki istenip istenmediği de kontrol edilip veri tabanına işlendi.

3.2. Verilerin Kategorizasyonu

Uzmanlık dallarına göre sınıflandırdığımız 800 hastayı istatistik programına endokrin, endokrin dışı dahiliye branşları, çocuk endokrin, çocuk endokrin dışı pediatri bölümleri, fizik tedavi ve rehabilitasyon, kadın hastalıkları ve doğum ve diğer branşlar olarak kategorize edildi. Bu sınıflandırma sayıca üstünlükleri baz alınarak belirlendi.

Kronik hastalıkları endokrinel bozukluklar (tiroid, DM, hipotalamohipofizer sorunlar, hiperlipidemi, vb), kardiyovasküler hastalıklar (HT, aritmiler, kalp kapak hastalıkları, iskemik kalp rahatsızlıkları, vb), romatolojik hastalıklar (SLE, RA, AS, vaskülitler, vb), osteoporoz, kas eklem ve bağ doku hastalıkları (kemik kırıkları,

osteoporoz, osteoartrit vb), solunum sistemi hastalıkları (KOAH, astım, vb) ve kanserler olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma sayıca üstünlükleri baz alınarak belirlendi.

Serum 25-OH Vitamin D testi istenen hastalarda girilen ICD kodlarıyla ön tanıları endokrinolojik bozuklar, ağrı, romatolojik hastalıklar, eklem bozuklukları, vitamin D eksikliği, osteoporoz, malignite tanıları, HT ve diğer tanımlar olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma sayıca üstünlükleri baz alınarak belirlendi. İlk muayene sırasında eklenen ilk tanıları ön tanı olarak kabul edildi.

Serum Vitamin D düzeylerini belirgin eksiklik (<20 ng/ml), hafif eksiklik (20-29), optimal (30-99) ve yüksek (>100) olarak kategorize ettik. Ayrıca eksiklik olanlar(<30) ve eksiklik olmayanlar(≤30) olarak ikinci bir kategorizasyon yapıldı.

Hastalar tedavi verilir verilmemesine göre iki gruba ayrıldı. Tedavi verilenler süspansiyon D vitamini alanlar, Ca'lu tablet yada kapsül şeklindeki preparatları kullananlar ve Ca'lu tablet + süspansiyon D vitamini kullananlar olarak sınıflandırıldı.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 18.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorof Smirnoff testi ile incelendi. Değişkenlerin parametrik dağılım gösterdiği durumlarda ortalama±standart sapma, parametrik dağılım göstermediği durumlarda medyan (interquartile range) değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Veriler normal dağılım kriterlerini karşılamaması durumunda parametrik testler (t-test), karşılamaması durumunda ise non-parametrik testler (Mann-Whitney U) ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 800 kişinin 609'u (%76,1) kadın, 191'i (%23,9) erkek ve yaş ortalaması $45,0 \pm 21,6$ idi. Kadınların ($46,7 \pm 20,3$) ve erkeklerin ($39,7 \pm 24,8$) yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,01$). Kadınların anlamlı olarak yaş ortalamaları yüksekti. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaş özellikleri **Tablo IV**'te verilmiştir.

Tablo IV. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaş özellikleri

Cinsiyet	Sayı (%)	Yaş			İstatistik
		Ortalama \pm SS	Ortanca	Yaş aralığı	
Kadın	609(76,1)	$46,7 \pm 20,3$	49,0	0-91	p=0,01
Erkek	191(23,9)	$39,7 \pm 24,8$	43,0	0-93	
Toplam	800(100,0)	$45,0 \pm 21,6$	48,0	0-93	

Örneklem grubumuzun serum 25-OH vitamin D testi sonuçları değerlendirildi. 800 kişinin serum 25-OH vitamin D ortalaması $24,7 \pm 25,2$ ng/dl olarak hesaplandı. Kadınlarla ($24,9 \pm 27,1$ ng/dl) erkeklerde ($23,8 \pm 17,9$ ng/dl) elde edilen serum 25-OH vitamin D ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyete göre serum 25-OH vitamin D testi sonuçları **Tablo V**'te verilmiştir.

Tablo V. Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyete göre serum 25-OH vitamin D testi sonuçları

Cinsiyet	Sayı (%)	Serum 25-OH vitamin D düzeyi(ng/dl)			İstatistik
		Ortalama \pm SS	Ortanca	Dağılım aralığı	
Kadın	609(76,1)	$24,9 \pm 27,1$	20,4	5,5-510	p>0,05
Erkek	191(23,9)	$23,8 \pm 17,9$	21,1	7,1-221,4	
Toplam	800(100,0)	$24,7 \pm 25,2$	20,6	5,5-510	

Çalışmaya dahil edilen kişilerin 612'sinde (%76,5) vitamin D eksikliği [388'inde (%48,5) belirgin ve 224'ünde (%28,0) hafif düzeyde] saptanırken 178 (%22,3) kişide normal düzeylerde D vitamini vardı. Vitamin D eksikliği bakımından kadınlarla (s=465; %76,3) erkekler (s=147; %76,9) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyete göre 25-OH vitamin D düzeylerinin kategorileri **Tablo VI**'de verilmiştir.

Tablo VI. Çalışmaya alınan kişilerin vitamin D düzeylerinin kategorilerine göre dağılımı

Cinsiyet	Eksiklik durumu	Vitamin D düzeyleri kategorisi	Sayı	Yüzde	İstatistik
Kadın	Eksiklik Yok		144	23,7	p>0,05
	Eksiklik Var*		465	76,3	
		Belirgin	300	49,3	
		Hafif	165	27,1	
		Normal	135	22,2	
		Yüksek	9	1,5	
Toplam		609	100,0		
Erkek	Eksiklik Yok		44	23,1	
	Eksiklik Var*		147	76,9	
		Belirgin	88	46,1	
		Hafif	59	30,9	
		Normal	43	22,5	
		Yüksek	1	0,5	
Toplam		191	100,0		
Toplam	Eksiklik Yok		188	23,5	
	Eksiklik Var*		612	76,5	
		Belirgin	388	48,5	
		Hafif	224	28,0	
		Normal	178	22,3	
		Yüksek	10	1,2	
Toplam		800	100,0		

* Eksiklik varlığı 25-OH vitamin D'nin <30ng/ml olduğu durumları ifade etmektedir

D vitamini eksikliği bulunmayan 188 kişinin 19'una tedavi (%10.1) başlanmıştır. Eksikliği bulunan 612 kişiden ise 234'üne (%38.2) tedavi başlanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşıldı (p<0,05).

En çok serum 25-OH vitamin D testi isteyen bölümler endokrinoloji (s=248; %31,0), fiziksel tıp ve rehabilitasyon (s=222; %27,8) ve endokrinoloji dışındaki iç hastalıkları ve yan dallarıydı (s=129; %16,1).

Kadın hastalıkları ve doğum bölümü %88,9 (s=8) ile en çok eksiklik tespit edilen bölümdü. Ardından %83,7 (s=36) ile pediyatrik endokrinoloji gelmekteydi.

Fiziksel tıp ve rehabilitasyon bölümü serum 25-OH vitamin D düzeylerine baktığı hastalarına en çok tedavi başlayan bölümdü (s=100; %45,0). En az tedavi veren bölüm ise kadın hastalıkları ve doğum bölümüydü (s=1; %11,1). Çalışmaya alınan kişilerden istenen serum 25-OH vitamin D testleri ve hastaların tedavi alma durumlarının hastane bölümlerine göre dağılımı **Tablo VII**'de verilmiştir.

Tablo VII. Çalışmaya alınan kişilerden istenen serum 25-OH vitamin D testleri ve hastaların tedavi alma durumlarının hastane bölümlerine göre dağılımı

Hastane bölümleri	Sayı (%)	Tedavi, sayı (%)		Eksiklik, sayı (%)	
		Verilen	Verilmeyen	Var	Yok
Endokrinoloji	248(31,0)	77 (31,1)	171 (68,9)	188 (%75,8)	60 (%24,2)
FTR	222(27,8)	100 (45,1)	122 (54,9)	159 (%71,2)	63 (%28,8)
Dâhiliye,diğer	129(16,1)	35 (27,1)	94 (72,9)	102 (%79,1)	27 (%20,9)
Pediyatrik,diğer	96(12,0)	19 (19,8)	77 (80,2)	79 (%82,3)	17 (%17,7)
Pediyatrik endokrinoloji	43(5,3)	10 (23,3)	33 (76,7)	36 (%83,7)	7 (%16,3)
KHD	9(1,1)	1 (11,1)	8 (88,9)	8 (%88,9)	1 (%11,1)
Diğer bölümler	53(6,6)	11 (20,8)	42 (79,2)	40 (%75,5)	13 (%24,5)
Toplam	800(100)	253 (31,7)	547 (68,3)	612 (%76,5)	188 (%23,5)

*Dâhiliye,diğer: Endokrinoloji hariç tüm iç hastalıkları ve yan dallarını kapsamaktadır.

*Pediyatrik,diğer: Pediyatrik endokrinoloji hariç tüm pediyatri ve yan dallarını kapsamaktadır.

Endokrin bozukluklar (s=228; %28,5), ağrı (s=133; %16,6) ve romatolojik hastalıklar (s=84; %10,5) serum 25-OH vitamin D testi isteme endikasyonu olarak en sık belirtilen ön tanılardı. Vitamin D eksikliği en sık vitamin D eksikliği (s=179;%86,6) ve endokrin bozukluklar (s=33; %78,5) ön tanlarıyla test istenen hastalarda saptanmıştı. Çalışmaya alınan tüm kişiler için serum 25-OH vitamin D testi isteme ön tanıları ve test sonuçlarının vitamin D düzeyi kategorilerine göre dağılımı **Tablo VIII**'de verilmiştir.

Tablo VIII. Çalışmaya alınan tüm kişiler için serum 25-OH vitamin D testi isteme ön tanıları ve test sonuçlarının vitamin D düzeyi kategorilerine göre dağılımı

Ön tanılar	Sayı (%)	Serum vitamin D düzeyi kategorileri, sayı (%)			
		Belirgin	Hafif	Normal	Yüksek
Endokrin bozukluklar	228(28,5)	112(49,1)	67 (29,4)	48 (21,1)	1 (0,4)
Ağrı	133 (16,6)	77 (57,9)	34 (25,6)	20 (15,0)	2 (1,5)
Romatolojik hastalıklar	84 (10,5)	32 (38,1)	27 (32,1)	21 (25,0)	4 (4,8)
Eklem bozuklukları	68(8,5)	27 (39,7)	14 (20,5)	26 (38,3)	1 (1,5)
Vitamin D eksikliği	38 (4,8)	26 (68,4)	7 (18,4)	5 (13,2)	0 (0,0)
Osteoporoz	36(4,5)	9 (25,0)	11 (30,5)	15 (41,7)	1 (2,8)
Maligniteler	32 (4,0)	11 (34,4)	10 (31,2)	11 (34,4)	0 (0)
Hipertansiyon	16 (2,0)	8 (50,0)	3 (18,8)	5 (31,2)	0(0)
Diğer	165 (20,6)	86 (52,1)	51 (30,9)	27 (16,4)	1 (0,6)
Toplam	800(100)	388 (48,5)	224 (28,0)	178 (22,3)	10 (1,2)

Endokrin bozukluklar (s=185; %23,1), kardiyovasküler hastalıklar (s=102; %12,8) ve osteoporoz (s=66; %8,3) en sık saptanan komorbid durumlarıdır. Çalışmaya aldığımız 800 kişinin komorbid durumları **Tablo IX**'de gösterilmiştir.

Tablo IX. Çalışmaya aldığımız 800 kişinin komorbid durumları

Komorbid durumlar	Sayı	%
Endokrin bozukluklar	185	23,1
Kardiyovasküler hastalıklar	102	8,3
Osteoporoz	66	8,3
Kas, eklem ve bağ doku hastalıkları	47	5,9
Solunum sistemi hastalıkları	37	4,6

Serum 25-OH vitamin D düzeylerine bakılan kişilerin 450'sinde (%56,2) serum Ca, ALP, PTH ve P düzeyleri de değerlendirilmiştir. Laboratuvar sonuçlarına göre 800 kişiden 253'üne (%31,6) D vitamini ile ilişkili bir tedavi verilirken (eksiklik saptananların %41,3'üne; 253/612), 547 kişi (%68,4) herhangi bir tedavi almamıştı. Tedavi verilen 253 hastadan 194'ü (%76,8) Devit, 48'i (%18,9) kalsiyumlu bir preparat ve 11'i (%4,3) ise hem Devit hem de kalsiyumlu preparat kullanmıştı. Çalışmaya alınan kişilerin tedavi alma özellikleri **Tablo X**'de verilmiştir.

Tablo X. Çalışmaya alınan kişilerin tedavi alma özellikleri, s=800

Tedavi	Önerilen preparat	Sayı	%
Verilmeyen		547	68,4
Verilen		253	31,6
	Devit	194	76,8
	Kalsiyumlu preparat	48	18,9
	Devit+Kalsiyumlu preparat	11	4,3

Serum 25-OH vitamin D düzeyine bakılan 800 kişinin 183'ünde sonraki bir yıl içinde serum vitamin D düzeyleri kontrol edilmiştir. Kontrol ölçümlerinin %18,7'sinde (s=34) belirgin ve %39,4'ünde (s=72) hafif eksiklik saptanırken %38,7'sinin (s=71) sonuçları normaldi. Çalışmaya aldığımız kişilerin kontrol durumlarına göre vitamin D düzeylerinin kategorizasyonu **Tablo XI**'de verilmiştir.

Tablo XI. Çalışmaya aldığımız kişilerin kontrol durumlarına göre vitamin D düzeylerinin kategorizasyonu

Cinsiyet	Kontrol	Kategori	Sayı	%	İstatistik*
Kadın	Yok		453	74,4	p>0,05
	Var		156	25,6	
		Belirgin	30	4,9	
		Hafif	62	10,2	
		Normal	59	9,7	
Yüksek		5	0,8		
Erkek	Yok		164	85,9	
	Var		27	14,1	
		Belirgin	4	2,1	
		Hafif	10	5,2	
		Normal	12	6,3	
Yüksek		1	0,5		
Genel	Yok		617	77,1	
	Var		183	22,9	
		Belirgin	34	18,6	
		Hafif	72	39,3	
		Normal	71	38,8	
Yüksek		6	3,3		

* Kontrol edilme durumu cinsiyete göre bir farklılık göstermemekteydi.

Vitamin D ölçümü yapılmış ve tedavi verilmiş 253 hastanın %18,9'u (s=48) erkek, %81,1'i (s=205) kadındı. Erkeklerin %25,1'ine (s=48) tedavi verilirken, kadınların %33,6'sına (s=205) tedavi verilmişti. Tedavi verilen kadınların %36,6'sı (s=75/205) erkeklerin ise %10,4'ü (s=5/48) kontrole gelmişti. Kişilerin tedavi verilenlerinin kontrole gelme durumları **Tablo XII**'de verilmiştir.

Tablo XII. Kişilerin tedavi verilenlerinin kontrole gelme durumları

Cinsiyet	Tedavi	Kontrol*	Sayı	%	İstatistik
Kadın	Yok		404	66,3	p>0,05
	Var		205	33,7	
		Gelen	75	36,6	
		Gelmeyen	130	63,4	
Erkek	Yok		143	74,9	
	Var		48	25,1	
		Gelen	5	10,4	
		Gelmeyen	43	89,6	
Genel	Yok		547	68,3	
	Var		253	31,6	
		Gelen	80	31,6	
		Gelmeyen	173	68,4	

*Tedavi verilenlerin kontrole gelme durumları belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan kişilerin takip eden 1 yıl içerisinde tekrar kontrole gelişleri araştırıldı. Tedavi verilen 253 hastadan %31,6'sı (s=80) kontrole gelmişti. Tedavi verilmeyen 547 kişiden % 18,8'i (s=103) kontrole gelmişti. Kişilerin tedavi verilme, kontrole gelme durumları ve vitamin D düzeyleri kategorizasyonu **TabloXIII**'te gösterilmiştir.

Kontrole gelen hastaların %18,7 (s=34)'sinde belirgin eksiklik devam etmekteyken, %3,2 (s=6)'sinde yükseklik saptanmıştır.

Tablo XIII* Kişilerin tedavi verilme, kontrole gelme durumları ve vitamin D düzeyleri kategorizasyonu

Tedavi	Kontrol	Vitamin D düzeyleri kategorizasyonu*	Sayı	%	İstatistik
Verilmiş	Yok		173	68,4	p>0,05
	Var		80	31,6	
Verilmemiş	Yok		444	%71,2	
	Var		103	18,8	
Toplam	Yok		617	67,1	
	Var		183	22,9	
	Belirgin		34	18,7	
	Hafif		72	39,4	
	Normal		71	38,7	
	Yüksek		6	3,2	
Toplam			183	100	

*Kontrole gelen hastaların serum vitamin d düzeyleri kategorizasyonudur.

5. TARTIŞMA

D vitamini tıbbi uygulamada giderek daha çok tartışılır hale gelmiştir. Gerek ülkemizde gerekse dünyada son yıllarda biyokimyasal D vitamini düzeylerinin bilinmesine daha çok gereksinim duyulmakta ve vitamin D ile ilişkili tanı ve tedavi gittikçe yaygınlaşmaktadır. Örneğin Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesinde 2015 yılı içinde istenen serum 25-OH vitamin D testi sayısı 10093 iken 2016 yılı içinde bu sayı 16230'a çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 25-OH vitamin D için yapılan testlerin yılda %80-90 arttığı belirlenmiştir (80). Benzer şekilde Kanada Ontario'da testlerin 2004'ten 2010'a 25 kat arttığı saptanmıştır (81).

Testin daha çok kullanımına koşut olarak sağlık harcamaları içindeki payı da artmaktadır. Serum 25-OH Vitamin D testinin maliyeti ölçüm yapılan merkeze göre 100-200₺ arasında değişmektedir. Ülkemizde SGK'nın belirlediği SUT değeri 25,5₺'dir. Hastanemiz açısından bile düşünüldüğünde bir yılda yapılan 16.230 vitamin D testinin maliyeti çok yüksek düzeylere çıkmaktadır. Buna karşılık vitamin D preparatları 2-12₺ arasında değişmektedir.

Serum 25-OH vitamin D ölçümü için kullanılan, **Tablo 3**'te de belirtilen birden fazla yöntem vardır. 25-OH vitamin D, hidrofobik yapısı ve vitamin D bağlayıcı proteine yüksek afinitesi nedeniyle ölçümü zor bir moleküldür (82). Serum 25-OH vitamin D testinin farklı çalışma yöntemlerinde standardizasyonunun olmaması hekimin test sonuçlarını değerlendirmesini zorlaştırmaktadır (83). Ong ve arkadaşlarının 4 farklı ölçüm sisteminin doğruluğunu incelediği çalışmada çoğu yöntemin izin verilebilir hata ölçütlerini karşılamadığı bulunmuştur (84). Yine başka bir çalışmada Demir ve arkadaşları, ölçüm belirsizliğinin giderilebilmesi adına belirsizlik değerlerinin tahlil sonuçlarına eklenmesinin hekimin karar gücünü artıracığından bahsetmişlerdir (85).

Serum 25-OH vitamin D ölçümünde yanlış pozitiflikleri azaltmak için, eş zamanlı olarak Ca, ALP, PTH ve P düzeylerini de değerlendirmek gerekmektedir (2,3). Fakat çalışmamızda hastaların ancak yarısında D vitamini testine ek olarak Ca, ALP, PTH ve P'dan birine veya birkaçına bakıldığı saptanmıştır.

Serum 25-OH vitamin D incelemesi için dünya çapında standardize edilebilmiş kesim noktaları bulunmamaktadır. Amerikan Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM),

serum 25-OH vitamin D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli bulurken, Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) ve Amerikan Geriyatri Derneği (American Geriatric Society) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için serum 25-OH vitamin D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır (86, 87, 88, 89). Her vitamin D ticari ölçüm kitinin kendi önerdiği referans değerleri de farklı farklıdır ve cinsiyete ve mevsime göre değişmektedir. Serum D vitamini düzeyi ayrıca giyilen kıyafetlerden ve bulunulan coğrafyanın enleminden de etkilenmektedir (2,3). IFCC her laboratuvarın kendi referans değerlerini üretmesi gerektiğini belirtmektedir (90, 91, 92, 93). Ancak referans aralıklarının hesaplanması zahmetlidir ve bu nedenle her klinik laboratuvar tarafından gerçekleştirilememektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı, serum D vitamini düzeyleri konusunda yayınladığı genelgede 30 ng/ml'nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir (94). TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, serum 25 (OH) vitamin D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml arasında olmasını vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml olmasını vitamin D eksikliği ve <10 ng/ml olmasını ciddi eksiklik olarak kabul etmektedir (95). Görüldüğü gibi ülkemizde de standardize edilebilmiş bir kesim noktası yoktur. Literatürdeki çalışmalar kısıtlı bölgeleri içermekte ve az sayıdadır (4).

Çalışmaya aldığımız her dört hastadan üçünde eksiklik saptanmıştır (Tablo 6). Bu literatürdeki çalışmalarla uyumludur. D vitamini eksikliğini Aslan Alma ve arkadaşları %64, Orhan Özge ve arkadaşları %66 olarak bulmuştur (96, 97). Ege bölgesinde Hekimsoy ve arkadaşları, 20 yaş üstü 391 yetişkinde kış sezonunun sonunda vitamin D durumunu değerlendirdikleri çalışmada, ortalama serum vitamin D düzeyini $16,91 \pm 13,09$ ng/ml olarak saptamışlardır. Vitamin D belirgin eksikliği (%75) ve vitamin D hafif eksikliği (%14) oldukça yüksek prevalansta bulunmuştur (98). Güneşli gün sayısı yeterli olmasına rağmen vitamin D eksikliğinin yüksek oranlarda saptanması düşündürücüdür. Bu durumun diyetle alımdaki yetersizlik, geleneksel giyinme tarzı, vitamin D sentezine uygun bir biçimde güneşlenememe ile açıklanabileceği gibi yanlış pozitiflikleri de akla getirmektedir.

Tanıya yönelik kullandığımız öykü ve fizik bakı bileşenlerinin ve laboratuvar incelemelerinin (tanısal testler) gücü kestirim değerleriyle belirlenir. Testlerin duyarlılık ve

seçiciliklerinin tersine kestirim değerleri geçerliği sınanan hipotezin (tanı olasılıkları) ön olasılığından, yani o hastalığın test edilen kişinin içinde bulunduğu topluluktaki görülme sıklığından etkilenir. Kuşkulanan hastalığın o kişide bulunma olasılığı düşükse, test sonucu pozitif çıktığında bunun gerçek pozitif olma olasılığı azdır; tersine yalancı pozitifler çoğunluktadır. Bu nedenle yanlış pozitiflikleri önlemek adına hekimlerin öncelikle serum vitamin D testi isteme endikasyonlarının, yani ön tanılarının gerçek tanı olma olasılığı belli bir düzeyin üzerinde olmalıdır. Çalışmamızda serum vitamin D testi istenen hastalara girilen ön tanılara baktığımızda, hastaların yaklaşık üçte birinde bunların vitamin D eksikliğini düşünmek için yetersiz kaldığı görülmektedir (Tablo 8). Diğerlerinde de hastada var olan rahatsızlığın daha güçlü diğer olası nedenlerinin ne kadar dışlandığı ve D vitamini eksikliği hipotezinin ne kadar güçlendiği belli değildir. Konu literatürde genellikle bu boyutuyla dikkate alınmamaktadır. Hangi durumda istenirse istensin çıkan pozitif sonucun gerçek olduğu kabul edilmektedir.

Ancak testin pozitif çıktığı hastalara D vitamini eksikliğine yönelik tedavi verme konusunda da hekimlerin kafası karışık görünmektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre, serum 25-OH vitamin D testi pozitif çıkan hastaların yalnızca üçte birinden biraz fazlasına kadarına tedavi başlanmıştır. Geri kalan çoğunluğa test pozitif çıktığı halde tedavi verilmemiştir. Gedikbaşı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da risk grubundaki bireylere yeterince tedavi verilmediği sonucuna ulaşılmıştır ve araştırmacılar bunu vitamin D tedavisi açısından hekimlerin davranışlarının kabul görmüş önerilere uygun olmadığı şeklinde değerlendirmişlerdir (99). Hekimlerin kafalarındaki bu karışıklığın nedeni olasılıkla, test öncesinde hastada var olan belirtilerin D vitamini eksikliğine bağlı olması endikasyonlarının güçlü olmamasıdır. Tanıya yönelik bir test istemeye karar vermeden önce, testin olası sonuçlarına göre hastanın yönetimini nasıl planlayacağımız belli olmalıdır. Eğer test pozitif çıktığında test edilen hastalığa yönelik bir girişimde bulunmayacaksak, o test istenmemelidir. Özellikle tanı koydurucu laboratuvar testlerine başvurma kararı, öykü ve fizik bakı bileşenlerinden gelen verilerle ön olasılıklar artırılarak verilmelidir. Yani hastalığın kliniği özellikle bize tanı koydurması gereken testi istemeden önce değerlendirilmelidir. Yoksa test pozitif çıksa da, klinik olarak olasılığın zayıf olması nedeniyle tanı koyma ve ilaç kullanma uygun olmayacaktır.

Yanlış tanı koymanın en önemli olumsuzluğu, özellikle gecikme yaşandığında ciddi sonuçlar doğurabilecek gerçek tanının atlanması, en azından tanının gecikmesidir. Yanlış

tanı koyarak yapılacak D vitamini takviyesinde intoksikasyon riski diğerk bir olumsuzluk olabilir. D vitamini intoksikasyonu hemen daima iyatrojeniktir. Ya sağlık personelinin ya da ailelerin bebeklerine uygunsuz dozda D vitamini vermesine bağlıdır. Bir başka deyişle raşitizmin tedavisi ve önlenmesi ile ilgili yanlış tutumların sonucudur (100). Son zamanlarda sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerde daha sık rastlanmaktadır. Doğu, Güneydoğu ve Karadeniz bölgelerinde D vitamini yetersizliği önemli bir sorunken, büyük şehirlerde bilgi eksikliği veya hata ile gereksiz D vitamini kullanımı yeni bir sorun olarak karsımıza çıkmaya başlamıştır. Akut vitamin D intoksikasyonu ve buna bağlı hiperkalsemi buzdağının görünen yüzüdür. Çok daha yaygın ve önemli sorun iyatrojenik sübklinik D hipervitaminozudur (100, 101,102).

Çalışma sonuçlarımıza göre özellikle tedavi verilen hastaların kontrole gelme oranı düşüktür. Bu durummun sık rastladığımız hipervitaminöz ve intoksikasyon durumlarına yol açabileceği açıktır (101,102).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bir yıl içinde üniversite hastanemizde istenen serum 25-OH vitamin D testi ve test pozitifliği oldukça fazla görünmektedir.
- Hekimlerin test isteme ön tanıları, ön olasılıkları itibarıyla zayıf kalmaktadır. Nitekim test sonucu pozitif çıkan hastaların yalnızca üçte birinden biraz fazlasında D vitamini tedavisi verilmiştir.
- Bu durum hekimlerin serum 25-OH vitamin D testini, kararsız kaldıkları bir noktada tanılarını doğrulamaktan çok diğer laboratuvar incelemelerinin yanı sıra rutin bir işlem olarak gördüklerini düşündürmektedir. Test istenen hastalığın o kişide var olma ön olasılığı dikkate alınmıyor gibi görünmektedir.
- Düşük ön olasılıkta istenen tanısal testlerin pozitif kestirim değerlerinin düşük, yani yalancı pozitiflerin fazla olacağı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281
- 2- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(1):53-58
- 3- American Geriatrics Society Work group on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc 2014;62(1):147-152.
- 4- Demir M, İnce F.D. Türk Klinik Biyokimya Derg 2014; 12(3): 107-114 İmmünassay Yöntemi ile 25-Hidroksivitamin D3 Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi
- 5- Burtis CA, Ashwood ER., Klinik Biyokimyada Temel Ülkeler Tietz 5. baskı, In: 809-812, 2005
- 6- Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(11):3989-3995.
- 7- Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett S. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr.84(1):18–28,2006
- 8- Guyton AC (2013) Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji). Çeviren: YEĞEN ÇAĞLAYAN B., 12. baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul, s: 960-980
- 9- Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: A systematic review. Am J Clin Nutr. 25(3): 1997S-2008S.2009
- 10- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc, 81(3):353–73, 2006.
- 11- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application. In: Favus MJ (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (6th ed). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research: 106-114, 2006

- 12- Bikle DD. What's new in vitamin-D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol*; 19: 383-388, 2007
- 13- Melissa K, Thomas MK, Donald M et al. Hypovitaminosis D in Medical Inpatients, *N Engl J Med*, 338:777-783, 1998
- 14- Bender DA, Mayes PA. Vitamins & Minerals. In: Murray R, Rodwell V, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ, editors. *Harper's Illus. Biochem.* 26th ed. {McGraw-Hill} Medical; 2009. p. 481-97.
- 15- Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg.* 2003;46:224-41.
- 16- Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.* 2004 Dec;29(12):664-73.
- 17- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2010 Jun;39(2):381-400
- 18- Bender DA, Mayes PA. Vitamins & Minerals. In: Murray R, Rodwell V, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ, editors. *Harper's Illus. Biochem.* 26th ed. {McGraw-Hill} Medical; 2009. p. 481-97.
- 19- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006 Aug;116(8):2062-72.
- 20- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 Jan;94(1):26-34.
- 21- Guyton AC, Hall JE. Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone, and Teeth. *Textb. Med. Physiol.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 978-95.
- 22- Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW et al. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest*, 91(6):2552-5, 1993
- 23- Kasper DL, Braunwald E, Hauser S et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th edition, part XIV. in: 2246- 2249, 2004
- 24- Kulaylat NA. Hypocalcemic focal convulsions. *International pediatrics* 2004; 19(1): 36-8.

- 25- Haw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002; 86: 147-9.
- 26- Kulaylat NA. Hypocalcemic focal convulsions. *International pediatrics* 2004; 19(1): 36-8.
- 27- Jones G, Strugnell S, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Revs* 1998; 78: 1193-8.
- 28- Kruse K. Endocrine Control of calcium and bone metabolism. In Brook CGD (ed), "Clinical Paediatric Endocrinology" 3th ed, Oxford: Backwell Science Ltd. 1995: 712- 43.
19. Jean T, Spence M, Janet R. Secondary prevention of vitamin deficiency rickets. *Pediatrics* 2004; 113: 70-2.
- 29- Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S, Yordan N ve Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990 11(4): 345-86.
- 30- Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0-3 yas grubu çocuklarda nütrisyonel rağitizm sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 389-96.
- 31- Arık N: Uremik Kemik Hastalığı. *Nefroloji Seminerleri* 1996; 1(1): 1-5.
- 32- Root VA, Regulation of mineral homeostasis. In: Rudolph AM, Rudolph"s Pediatrics, London. Appleton Lange, 1996, pp 1837-49.
- 33- Claude D, Felix O. The calciotropic hormones & metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Forsham PH (Eds). *Basic & Clinical Endocrinology*, California, Lange Medical Publication, 1983: 233-40.
- 34- Burnand B, Sloutskis D, Gionali F. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in Swiss population. *Am J Nutr* 1992; 56: 537- 40.
- 35- Chesney RW. Metabolic bone disease In Berhman RE Nelson Textbook of Pediatrics, (eds), 15 Edition, Philadelphi: WB Saunders Company, pp 1985-6.
- 36- Granner DK. Hormenes that regulate calcium metabolism. In: Harper"s Biochemistry, Murray RK (eds) 2th edition, Middle East Edition 1988: 502-10.
- 37- Holick MF. Photobiology, physicology, and clinical applications for vitamin D. In: Goldsmith LA (ed). *Biochemistry and physiology of the skin*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1991: 928-56.

- 38- Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* 2000; 21(9): 296–302.
- 39- Lichtenstein P, Specker BL, Tsang RC, Mimouni F, Gormley C. Calcium regulating hormones and minerals from birth to 18 months of age: a cross sectional study. I. Effects of sex, race, age, season and diet on vitamin D status. *Pediatrics* 1986; 77(6): 883-90.
- 40- Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362–71.
- 41- Davenport ML, Uckun, Calikoglu AS. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: Do they contribute to rickets? *Pediatrics* 2004; 113: 179- 80.
- 42- Vasquez A, Manso G, Cannell J. The clinical importance of vitamin D (cholecalciferol): A paradigm shift with implications for all healthcare providers. *CME* 2004; 10: 28–36. 58. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalsemic actions of vitamin D receptor ligand. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
- 43- Robinson PD, Hogler W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91: 564-8.
- 44- Jean T, Spence M, Janet R. Secondary prevention of vitamin deficiency rickets. *Pediatrics* 2004; 113: 70-2.
- 45- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009 Feb;19(2):73–8.
- 46- Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg.* 2003;46:224–41.
- 47- Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern. Med. Rev.* 2005 Jun;10(2):94–111.
- 48- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jul;96(7):1911–30.
- 49- Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J. Cell. Biochem.* 2003 Feb 1;88(2):296–307

- 50- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality- a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013;12:976-89.
- 51- Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5
- 52- Holick, MF. *New England Journal of Medicine*, 357:266-281, 2007
- 53- Giovannucci E. Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res*, Suppl 2:V81–5, 2007
- 54- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, 49(5):1063–9, 2007
- 55- Langley S. The ABC of vitamin D a primer for physicians. *Medical post*. Toronto. vol43, In: 23, 2007
- 56- Jorde R, Sneve M, Emaus N, et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr*, 49:401-407, 2010
- 57- Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci*, 15(4):6569–91, 2014
- 58- Farrell C-JL, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-Art Vitamin D Assays: A Comparison of Automated Immunoassays with Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Methods. *Clin. Chem*. 2012 Mar;58(3):531–42.
- 59- Lorenzo FG, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B. Critical evaluation of assays for vitamin D status. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2013 Nov;16(6):734–40.
- 60- Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin d: still adding to the noise. *Am. J. Clin. Pathol*. 2013 Oct;140(4):550–60.
- 61- Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.

- 62- Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2015>.
- 63- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(7):1911–30, 2011
- 64- Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. 99(3):757– 67, 2014
- 65- Kliegman RM, Behrman RE. Nelson Essentials of Pediatrics 3. baskı, In 79-81,2001
- 66- Broidman P, Dsobel R, Anderson DC. Extra-endocrine functions of vitamin D. *Clin Endocrinol* 1985; 23(4): 445-60.
- 67- Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:182-94
- 68- Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrom at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57:298-305
- 69- Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 6(1): 23-31, 2008
- 70- Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
- 71- Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995; 345: 14-8.
- 72- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-58.
- 73- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 842–56.
- 74- Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274(21): 1683–6.
- 75- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998, 19; 338(12): 777–83.

- 76- Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *STED* 2002; 11: 409–34.
- 77- Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, Tsang RC. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992; 120(5): 733–9.
- 78- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1689S-1696S.
- 79- Wortsman J, Matsouka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-3.
- 80- Singh RJ. Are clinical laboratories prepared for accurate testing of 25-hydroxy vitamin D? *Clin Chem*. [Letter]. 2008 Jan;54(1):221-3.
- 81- Mittelstadet M. Ontario considers curbing vitamin D testing. *The Globe and Mail* [serial on the Internet]. 2010
- 82- Chen Y, Kinney L, Božović A, Smith H, Tarr H, Diamandis EP et al. Performance evaluation of Siemens ADVIA Centaur and Roche Modular Analytics E170 Total 25-OH Vitamin D assays. *Clin Biochem* 2012; 45(16-17): 1485-90.
- 83- Wimalawansa SJ. Vitamin D in the New Millennium. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10(1): 4-15.
- 84- Ong L, Saw S, Sahabdeen NB, Tey KT, Ho CS, Sethi SK. Current 25-hydroxyvitamin D assays: do they pass the test? *Clin Chim Acta* 2012; 413(13-14): 1127-34
- 85- Onat T, Emerk K. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. *İnsan Biyokimyası*, Ankara: Palme Yayıncılık. in: 467E472, 2002
- 86- Holick MF, Binkley NC, Bischo -Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–1930.
- 87- Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):26-32.

- 88- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-1154.
- 89- American Geriatrics Society Work group on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-152.
- 90- Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. *Appro. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1987 May 29;25(5):337-42.
- 91- Solberg HE, Stamm D. International Federation of Clinical Chemistry, Scientific Division: approved recommendation on the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1991 Aug;29(8):531-5.
- 92- PetitClerc C, Wilding P. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section. The theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1984 Mar;22(2):203-8.
- 93- Solberg HE, PetitClerc C. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1988 Sep;26(9):593-8.
- 94- Gebelere D Vitamini Destek Programı [Internet]. T.C. SAĞLIK Bakanl. 2011. Available from: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html>
- 95- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Vitamin D Eksikliği. 2012; Sayfa: 119-129.
- 96- Orhan Özge, “Türkiye'deki Astımlı Yetişkin Hasta Popülasyonunda Serum Vitamin D Düzeylerinin İncelenmesi” Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, 2016

- 97- Aslan Alma, "Paratiroid Hormon Yüksekliğinde D Vitamini Eksikliğinin Yeri", Tıpta Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, 2012
- 98- Hekimsoy Z, Dinc G, Kafesciler S, Onur E, Guvenc Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. BMC Public Health 2010;10:782.
- 99- Gedikbaşı Toprak D, Hatun Ş. D Vitamini Yetersizliği ve D Vitamini Desteği Konusunda Pratisyen Hekimlerin Tutumları, Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 2004, 13(1):16-18
- 100- Selami K, Funda Yıldırım B, Kurtuluş Ö, Türk Aile Hekimliği Dergisi, 2012;16(2):93-95
- 101- Şükrü H, Abdullah B, Ali Süha Ç, Behzat Ö. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46:224-41
- 102- Döneray H, Özkan B, Orbak Z, ve ark. D vitamini intoksikasyonlu çocukların klinik ve laboratuvar özellikleri. 50. Milli Pediatri Kongresi 2006 Antalya 2006 Kongre kitabı; p. 446
- 103- Özmen Berfin Özgökçe. "Sağlıklı Çocuk ve Ergenlerde Serum 25-OH Vitamin D Düzeyleri ve D Vitamini Eksikliği Sıklığı" Tıpta Uzmanlık Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2011

EKLER

Ek-1:Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 10/03/2017-E.15404



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Prof.Dr. Okay BAŞAK
Anabilim Dalı Başkanı

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.03.2017 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 2 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır

Prof.Dr. Mustafa Selim ÖZKÖK
Başkan

KARAR 2

Protokol No : 2017/1099
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr. Okay BAŞAK
Aile Hekimliği AD

Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Okay BAŞAK'ın "Bir üniversite hastanesi doktorlarının D vitamini testi kullanma özellikleri, pozitif sonuçlar ve klinik kararlara etkisi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] lerin gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.