

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ'NE BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİYLE VE
DİĞER LABORATUVAR PARAMETRELERİYLE SERUM 25-OH VİTAMİN D
DÜZEYİNİN YAPAY ZEKÂ İLE TAHMİN EDİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem GÜVEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emre Sedar SAYGILI

Çanakkale 2024

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ'NE BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİYLE VE
DİĞER LABORATUVAR PARAMETRELERİYLE SERUM 25-OH VİTAMİN D
DÜZEYİNİN YAPAY ZEKÂ İLE TAHMİN EDİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem GÜVEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emre Sedar SAYGILI

Çanakkale 2024

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince; mesleki tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, tezimin yazma sürecinde bana büyük emek veren her konuda yardımcı olan, fikir veren, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, meslek hayatımda her zaman bana kattığı değerleri hatırlayacağım tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Emre Sedar SAYGILI' ya, çalışmanın teknik analizlerinde destek veren Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nden Prof. Dr. İhsan YILMAZ' a

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan ve yol gösteren eğitim sürecimde çok büyük katkıları olan, mesleğimi sevdiren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT' a, Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK' a, Prof. Dr. Dilek OĞUZ' a, Doç. Dr. Lokman KORAL' a, Doç. Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN' e, Doç. Dr. Ersen KARAKILIÇ' a, Dr. Öğr. Üyesi Celal ACAR, Dr. Öğr. Üyesi Fatih KAMIŞ' a, Doç. Dr. Özge KURTKULAĞI' na,

Zorlu iç hastalıkları eğitimim süresince her zaman yanımda olan, her konuda bana desteklerini esirgemeyen, beraber çalışmaktan keyif aldığım dostlarım Dr. Aslı KUYUCU, Dr. Müge ERDEM ÇAĞI, Dr. Servan VURUCU ve Dr. Cihan YÜKSEL başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca varlıklarıyla bana cesaret veren, beni hep destekleyen ve her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem Şükran YILDIZ'a, sevgili babam İbrahim YILDIZ'a ve beni hiç yalnız bırakmayan canım kardeşim Gonca YILDIZ' a

Tez sürecinde ve hayatımın her anında yanımda olan, her zaman beni mutlu etmeye çalışan sevgili eşim Zafer GÜVEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem GÜVEN

Çanakkale 2024

ÖZET

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Başvuran Hastaların Klinik Özellikleriyle ve Diğer Laboratuvar Parametreleriyle Serum 25-OH Vitamin D Düzeyinin Yapay Zekâ ile Tahmin Edilmesi

Giriş ve Amaç: D vitamini eksikliği, günümüzün en sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir. Bu nedenle D vitamini ilgi çeken bir araştırma konusudur. Çalışmamızın temel amacı, Çanakkale ilindeki yetişkin hastaların D vitamini düzeylerini tahmin etmek için bir makine öğrenimi modeli geliştirmektir.

Gereç ve Metod: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversite Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine Ocak 2022 ve Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran 25(OH) vitamin D düzeyi değerlendirilen 2252 hasta çalışmamıza dahil edildi. Veriler konvansiyonel istatistiksel yöntemler ve makine öğrenimi modelleri ile incelendi ve yöntemlerin tahmin performansları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda D vitamini 20 ng/ml'den yüksek 1189 (%53) hasta ve D vitamini 20 ng/ml'den az 1063 (%47) hasta tespit edildi. Bu hastaların %80'i kadınlardan oluşmaktaydı. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortancası 46 idi. Hastaların D vitamini takviye alıp almaması değerlendirildiğinde, %26.4'ünün(595) D vitamini takviyesi aldığı, %73.6'sının(1657) ise D vitamini takviyesi almadığı görüldü. D vitamini 20 ng/ml'den yüksek olan hastaların, yaz mevsiminde en yüksek, kış mevsiminde ise en düşük saptandı. D vitamini düzeyini öngörebilecek anlamlı değişkenler; D vitamini takviye durumu, mevsimler, beden kitle indeksi ve laboratuvarında ise glomerüler filtrasyon hızı, TSH, albumin, magnezyum, kalsiyum, fosfor, nötrofil/lenfosit oranı olarak saptandı.

Makine öğrenme modellerinin klasik lojistik regresyona göre daha iyi performans gösterebileceği görüldü. Performans metriklerinin eş zamanlı değerlendirilmesinde en başarılı modelin F1 0.75, AUC 0.80, Doğruluk 0.75, Sensitivite 0.80, Spesifite 0.71 ile Catboost Sınıflandırıcısı olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda, D vitamini düzeylerinin genel yetişkin popülasyonunda D vitamini 20 ng/ml'den düşük değerlerin öngörülmesine olanak sağlayacak modeller üretilmiştir. Makine ğrenimi modellerinin, klasik yöntemlere göre D vitamini 20 ng/ml 'den düşük değerleri daha iyi tahmin edebileceği görülmüştür. Geliştirilen modelin klinik uygulamada nasıl kullanılacağına dair daha fazla araştırma yapılması ve modelin etkinliğinin daha geniş bir hasta grubunda test edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: 25(OH) D vitamini, Takviye, Mevsim, Makine ğrenimi

ABSTRACT

The Prediction of Serum 25-OH Vitamin D Levels in Patients Applying to Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine Hospital Based on Clinical Characteristics and Other Laboratory Parameters Using Artificial Intelligence

Introduction and Objective: Vitamin D deficiency is one of the most prevalent health issues in today's world, making it a subject of significant research interest. The primary aim of our study is to develop a machine-learning model to predict the levels of vitamin D in adult patients in the province of Çanakkale.

Materials and Methods: The 2252 patients who applied to the Endocrinology and Metabolism Clinic of Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital between January 2022 and January 2023 and had their 25(OH) vitamin D levels evaluated were included in our study. The data were analysed using conventional statistical methods and machine learning models, and the predictive performances of the methods were compared.

Results: In our study, 1189 patients (53%) had vitamin D levels higher than 20 ng/ml, while 1063 patients (47%) had levels lower than 20 ng/ml. Among these patients, 80% were females. The median age of the patients in our study was 46. When evaluating whether patients were taking vitamin D supplements, it was observed that 26.4% (595) were taking supplements, while 73.6% (1657) were not. Patients with vitamin D levels above 20 ng/ml showed the highest levels in the summer and the lowest in the winter. Significant variables predicting vitamin D levels include vitamin D supplementation status, seasons, body mass index, and in the laboratory, glomerular filtration rate, TSH, albumin, magnesium, calcium, phosphorus, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. Machine learning models were found to outperform logistic regression. It was observed that machine learning

models can perform better than classical logistic regression. In the simultaneous evaluation of performance metrics, it was determined that the most successful model was the Catboost Classifier with F1 0.75, AUC 0.80, Accuracy 0.75, Sensitivity 0.80, and Specificity 0.71.

Conclusion: In our study, models were developed to predict vitamin D levels lower than 20 ng/ml in the general adult population. It was observed that machine learning models can predict values lower than 20 ng/ml of vitamin D better than classical methods. Further research is needed on how to use the developed model in clinical practice, and the effectiveness of the model should be tested in a larger group of patients.

Keywords: 25-hydroxyvitamin D, Supplementation, Season, Machine Learning

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	iii
ABSTRACT VE KEYWORDS.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.25(OH) D VİTAMİNİ.....	3
2.1.1. 25(OH) D Vitamini ve Tanımı.....	3
2.1.2. 25(OH) D Vitamini Kaynakları ve Günlük İhtiyaç.....	4
2.1.3.25(OH) D Vitamini Sentez ve Metabolizması.....	7
2.1.4.25(OH) D Vitamini Sentezi Üzerine Etki Eden Faktörler.....	12
2.1.5.25(OH) D Vitamininin Etkileri.....	16
2.1.6.25(OH)D Vitamini Eksikliği.....	21
2.1.7.25(OH) D Vitamini Eksikliği Prevalansı.....	22
2.1.8.25(OH) D Vitamini Eksikliği Nedenleri.....	23
2.1.9.25(OH) D Vitamini Eksikliği Klinik Bulguları.....	24
2.1.10. 25(OH) D Vitamini Eksikliği Önlenmesi, Tedavi ve Takibi.....	26

2.2.MAKİNE ÖĞRENİMİ.....	29
2.2.1.Yapay Zekâ.....	29
2.2.2.Makine Öğrenimi.....	31
2.2.3.Makine Öğrenimi Modellerinin Tıp Alanında Kullanımı.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1.İstatiksel Analiz.....	42
3.2.Makine Öğrenimi Modeli.....	43
3.3.Performans Metrikleri.....	50
4.BULGULAR.....	52
5.TARTIŞMA.....	67
6.ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI.....	79
7.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	80
8.KAYNAKÇA.....	81

KISALTMALAR

25(OH)D Vitamini: 25-Hidroksi vitamin D (Kalsidiol)

1,25(OH)2D Vitamini: Kalsitriol

AdaBoost: Uyarlanabilir Güçlendirme

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

BKI: Beden Kitle İndeksi

Ca: Kalsiyum

CatBoost: Catboost Sınıflandırıcısı

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CLIA: Kemilüminesans immünoanalizler

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

DL: Derin Öğrenme

DT: Karar Ağacı

Dummy: Kukla Sınıflandırıcı

DVBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein

ET: Ekstra Ağaçlar Sınıflandırıcı

FGF23: Fibroblast Büyüme Faktörü 23

GBC: Gradyan Arttırma Sınıflandırıcı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLM: Genelleştirilmiş Doğrusal Model

HGB: Hemoglobin

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

HT: Hipertansiyon

IFN- gamma: İnterferon Gamma

IOM: The Institute of Medicine

IU: İnternational Unit

K: Potasyum

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KNN: K-En Yakın Komşular

LC-MS/MS: Sıvı Kromatografi/Kütle Spektrometre

LDA: Doğrusal Diskriminant Analizi

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LightGBM: Hafif Gradyan Artırma Makinesi

LR: Lojistik Regresyon

LYM: Lenfosit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MED: Minimum Eritemal Doz

Mg: Magnezyum

ML: Makine Öğrenimi

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

NB: Naive Bayes

NEU: Nötrofil

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

O3: Ozon

P: Fosfor

PD-L1: Programlanmış Ölüm-Ligandı 1

PLT: Trombosit

PTH: Parathormon

RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör-Kb Ligandı

RF: Rastgele Orman

Ridge: Sırt Sınıflandırıcı

SVM: Destek Vektör Makine

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG: Trigliserit

Th1: T helper1

T.KOL: Total Kolesterol

TMB: Tümör Mutasyon Yüğü

TME: Tümör Mikroçevresi Ekspresyon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

VDR: Vitamin D Reseptörü

WBC: Beyaz Küre

QDA: İkinci Derece Diskriminant Analizi

XGBoost: Aşırı Gradyan Arttırma

ŞEKİLLER

Şekil-1. Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol Kimyasal Formülleri.....	4
Şekil-2. D Vitamini Kaynakları ve İçerdikleri D Vitamini IU'leri.....	5
Şekil-3. D Vitamini Eksikliği Gelişmemesi İçin Günlük Tavsiye Edilen D Vitamini IU'leri	6
Şekil-4. 25(OH)D Vitamini Sentez ve Metabolizması.....	9
Şekil-5. Güneş Zenit Açısı.....	13
Şekil-6. D Vitaminin Kemik Doku Üzerine Etki Mekanizması.....	17
Şekil-7. D vitamini Eksikliği Sebepleri.....	23
Şekil-8. D vitamini Eksikliği Nedenleri ve Klinik Sonuçları.....	25
Şekil-9. Yapay Zeka, Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme kümesi	32
Şekil-10. D Vitamini <20 ng/ml için Lasso Model Kullanımı ile Özellik Seçimi.....	49
Şekil-11. Performans Metriklerinin İstatiksel Formülleri.....	51

TABLÖLAR

Tablo-1. Çalışma Diyagramı.....	41
Tablo-2. Lasso Yöntemi ile Seçilen Parametrelerin Tek değişkenli D Vitamini <20 ng/ml Açısından Lojistik Regresyon Sonuçları.....	50
Tablo-3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri.....	53
Tablo-3.2. Serum 25(OH) D Vitamini >20 ng/ml ve <20 ng/ml Seviye Durumuna Göre Hastaların Sınıflandırılması.....	55
Tablo-3.3. 25(OH) D Vitamini Takviye Durumuna Göre Hastaların Sınıflandırılması.....	57
Tablo-3.4. Laboratuvar Bulguları ve Serum 25(OH) D Vitamini >20 ng/ml ve <20 ng/ml Seviye Durumuna Göre Hastaların Sınıflandırılması.....	59
Tablo-3.5. Serum 25(OH)D Vitamini TEMD'e Göre Hastaların Sınıflandırılması....	60
Tablo-3.6. Laboratuvar Bulguları ve Serum 25-(OH) D Vitamini Düzeyi Durumuna Göre Hastaların Sınıflandırılması.....	62
Tablo-4. Makine Öğrenim Modellerinin Performans Metriklerinin Karşılaştırması..	65

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunda D vitamini, kemikte, bağırsak hücresinde, paratiroid bezinde ve böbrek üzerindeki endokrinolojik etkileriyle kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesinin düzenlenmesinde ve iskelet sisteminin mineralizasyonunda önemli rol oynar. İskelet sistemi dışı immün sistem, kas sistemi, sinir sistemi ve kalp damar sistemi gibi birçok doku ve organ üzerinde olumlu etkileri de bulunmaktadır(1). Bununla birlikte, subklinik D Vitamini eksikliği toplumda yaygındır ve osteoporozun gelişme riskini artırır. Bu durum, osteoporoza bağlı kırık riskini de artırmaktadır. D vitamini eksikliğine bağlı gelişen osteomalazide kemik mineral yoğunluğu azalmıştır ve kemik mineralizasyonu bozulmuştur(2,3).Buna bağlı olarak osteomalazide de kırık riski artırmaktadır(4).Günümüzde yapılan gözlemsel çalışma örneklerinde, D vitamini düzeyleri ile sık karşılaşılan kronik hastalıklar (örneğin, kanser, kardiyovasküler hastalık, Diyabetes Mellitus (DM) ve otoimmün bozukluklar) arasında ters orantı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, yapılan klinik çalışmalarda D vitamini takviyelerinin bu hastalıkların insidansını azalttığı gösterilememiştir(5). Öte yandan, osteomalazide D vitamini eksikliğinin giderilmesi, kırık riskini azaltmada önemli bir etkidir. Bu sayede, kemik mineral yoğunluğu normal seviyelere gelmektedir(6). D vitamini takviyesi, iskelet sistemi dışında kronik akciğer hastalığı olan kişilerde akut solunum yolu enfeksiyonları riskini azaltabilmektedir(7–9).

D vitamininin çeşitli etkilerine yönelik artan ilgi nedeniyle, tüm dünyada serum 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D vitamini) ölçümlerinde büyük bir artış gözlemlenmiştir (10–14). Bu artış, sağlık hizmeti maliyetlerinin artmasına neden olmuştur (15). D vitamini ölçümünün maliyeti, kullanılan yöntem ve analizi yapılan laboratuvara göre değişkenlik göstermekle birlikte, tedavi maliyetinin 10 katına kadar ulaşabilmektedir (16). Bu nedenle, D vitamini eksikliği yönünden düşük riskli veya

yüksek riskli kişileri belirleyebilmek ve D vitamini eksikliği yüksek riskli kişilerde D vitamini düzeyi değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Örneğin, yaşlı, cilt pigmentasyonu artmış ve kapalı kıyafetler giyen kişiler, popülasyona göre D vitamini eksikliği açısından yüksek risklidir. (17–19).

D vitamini eksikliği risk faktörlerini belirleyebilmek ve klinik puanlama sistemi oluşturabilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak, yapılan çalışmaların bazıları toplumun belirli bir kısmını ele almıştır. Örneğin, menopoz sonrası kadınlar (16,20–22) , yaşlı yetişkinler (23–25) veya hamile kadınlar (26). Bazı çalışmalar ise coğrafi konum ve güneş ışığına maruz kalma miktarı dikkate alınmadan değerlendirilmiştir. Bu nedenle, yapılan modellemelerin genelleştirilmesi zordur. (27). D vitamini konsantrasyonu mevsime bağlı değişkenlik gösterir fakat yapılan bazı D vitamini eksikliği tahmin modellemelerinde mevsimsel farklılıklar dikkate alınmamıştır (28,29).

Makine öğrenimi, yapay zekâ teknolojisinin bir alt dalıdır ve başlangıçta insan zekasını taklit etmeyi amaçlamıştır(30). Sağlık sektöründe hastalık tahmini için makine öğrenimi yöntemleri son zamanlarda önem kazanmıştır. Makine öğrenimi modelleri, kardiyovasküler hastalık (31), DM (32,33) ve hipertansiyon(HT) (34) gibi farklı özellikleri tahmin etmek için kullanılmıştır. Makine öğrenimi, bilgisayar algoritmalarının veri kümelerinden otomatik olarak kalıplar oluşturulduğu ve olasılık teorilerini kullandığı yapay zeka alanıdır(35). Makine öğrenimiyle genelleme yapılabilen bir model ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

D vitamini eksikliğini veya D vitamini eksikliği açısından risk gruplarını tahmin edebilen tarama yöntemleri, D vitamini eksikliğine bağlı görülen iskelet sistemi ve diğer sistemik patolojilerin önlenmesinin ve maliyeti yüksek 25(OH)D vitamini değerlendirilmesinin azalmasına yardımcı olabilir (27).

Bu çalışmanın temel amacı, Çanakkale ilindeki yetişkin hastaların D vitamini düzeylerini tahmin etmek için bir makine öğrenimi modeli geliştirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.25(OH) D Vitamini

2.1.1.25(OH) D Vitamini ve Tanımı

İnsan vücudu için vitaminler hayati önem taşımaktadır. Vitaminler vücutta sentezlenemeyen veya çok düşük oranda sentez edilebilen moleküllerdir. Vitaminler enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev alırlar, ancak enerji üretiminde doğrudan rol oynamazlar(36). Vücut fonksiyonlarının normal devam edebilmesi için vitaminlerin vücuda yeterli miktarda alınması gerekir(37).

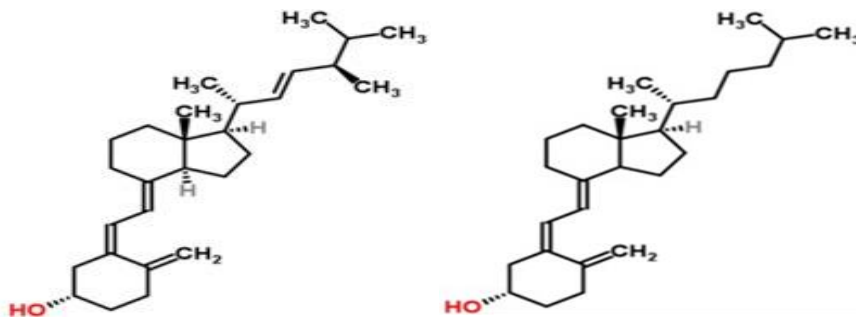
Vücut fonksiyonları için gerekli en önemli vitaminlerden biri de D vitamini. D vitamini kolesterol türevi steroid bir hormondur. Yağda eriyen vitaminler grubunda D vitamini de bulunmaktadır; diğer yağda eriyen vitaminler ise A, E ve K vitaminleridir (38). Yağda çözünmesine rağmen, D vitamini vücudun çok farklı yerlerinde görev alması nedeniyle prohormon olarak işlev görmektedir (36). Prohormon D vitamini, öncelikle karaciğerde sonrasında böbreklerde aktif forma dönüştürülür (39). İnsan vücudunda, aktif D vitamininin çok sayıda reseptörü bulunmaktadır.

D vitamini, hayvansal ve bitkisel besinlerden elde edilebilir, fakat D vitamininin %90'ı endojen olarak deride sentezlenmektedir (40). D vitamininin iki formu bulunmaktadır. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol formları, yapı ve oluşum özellikleri açısından birbirine benzer ve klinik olarak insanlar için önemlidir (41). Ergokalsiferol, kaynağı bitkisel diyetken, kolekalsiferol kaynağı ise hayvansal diyetlerle sağlanmaktadır.

Vücuttaki D vitaminin asıl göstergesi, 25(OH) D vitamini düzeyidir (42). Vücutta kemik mineral metabolizmasında D vitamini önemli rol oynamaktadır. D vitamini, bu etkisini bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini kolaylaştırarak ve böbreklerden Ca ve P geri emilimini artırarak sağlamaktadır. D vitamini, Paratiroid hormonu (PTH) ve kalsitonin ile beraber vücuttaki kalsiyum ve fosfor metabolizmasında dengeyi sağlanmaktadır (43). D vitamini sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerine etkili değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, D vitamininin immünolojik fonksiyonların, hormon sekresyonlarının düzenlenmesi, hücresel proliferasyon ve diferansiyasyonun düzenlenmesinde etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, D vitamini antienflamatuvar özellik göstermektedir (44).

2.1.2. 25(OH) D Vitamini Kaynakları ve Günlük İhtiyaç

D vitamini, yağda çözünen bir vitamindir. D vitamini doğal kaynaklarda daha az bulunur. D vitamini %90 oranında deride, ultraviyole-B (UVB) ışık maruziyeti sonrası sentezlenir(45). Kolekalsiferol ve ergokalsiferol D vitamini formlarıdır. Deride sentezlenen D vitamini ve hayvansal gıdalardan elde edilen D vitamini kolekalsiferol formundadır. Bitkisel kaynaklardan elde edilen D vitamini, ergokalsiferol formundadır.



Şekil-1.Ergokalsiferol (46) ve Kolekalsiferol (47) Kimyasal Formülleri

Kolekalsiferol; yağlı balıklardan somon, ton balığı, sardalya gibi ve morina karaciğeri yağında yüksek oranda bulunur. Ergokalsiferol ise bitkisel kaynaklarda, özellikle maya ve mantarlarda bulunur (46). İnsan vücudundaki D vitamininin çoğu, güneş ışığıyla deride endojen olarak üretilir. Çok az miktarda da doğadan, diyet ve mineral takviyeleriyle alınabilir (47).

<i>Doğal Kaynaklar</i>	
Morina karaciğeri yağı	~400–1000 IU/çay kaşığı D vitamini ₃
Yumurta sarısı	~20 IU/yumurta sarısı D ₃ veya D ₂ vitamini
Uskumru, konserve	~250 IU/3,5 ons D vitamini ₃
Somon, konserve	~300–600 IU/3,5 ons D vitamini ₃
Somon, taze yetiştirilmiş	~100–250 IU/3,5 oz D ₃ vitamini , D ₂ vitamini
Sardalye, konserve	~300 IU/3,5 ons D vitamini ₃
Shiitake mantarları, taze	~100 IU/3,5 oz D vitamini ₂
Shiitake mantarları, güneşte kurutulmuş	~1600 IU/3,5 ons D vitamini ₂
Güneş ışığı/UVB radyasyonu	~20.000 IU, mayıyla 1 minimum eritemal doza (MED) maruz kalmaya eşdeğerdir: Bu nedenle, kolların ve bacakların 0,5 MED'e maruz kalması, ~3000 IU D ₃ vitamini alımına eşdeğerdir.
Ton balığı, konserve	236 IU/3,5 ons D vitamini ₃
<i>Güçlendirilmiş gıdalar</i>	
Güçlendirilmiş kahvaltılık gevrekler	~100 IU/porsiyon genellikle D ₃ vitamini
Güçlendirilmiş tereyağı	56 IU/3,5 oz genellikle D ₃ vitamini
Güçlendirilmiş peynirler	100 IU/3 oz genellikle D ₃ vitamini
Güçlendirilmiş margarin	429/3,5 oz genellikle D ₃ vitamini
Takviye edilmiş süt	100 IU/8 oz genellikle D ₃ vitamini
Güçlendirilmiş portakal suyu	100 IU/8 ons D vitamini ₃
Güçlendirilmiş yoğurtlar	100 IU/8 oz genellikle D ₃ vitamini
Bebek mamaları	100 IU/8 ons D vitamini ₃
<i>Amerika Birleşik Devletleri'ndeki</i>	
<i>Farmasötik Kaynaklar</i>	
Drisdol (D ₂ vitamini) sıvısı	8000 IU/mL
D ₂ Vitamini (Ergokalsiferol)	50.000 IU/kapsül
<i>Ek Kaynaklar</i>	
Multivitamin	400, 500 ve 1000 IU D ₃ vitamini veya D ₂ vitamini
D vitamini ₃	400, 800, 1000, 2000, 5000, 10.000, 14.000 ve 50.000 IU

Şekil-2. D Vitamini Kaynakları ve İçerdikleri D Vitamini IU'leri(48)

Yetişkinlerde D vitamini günlük ihtiyacı en az 800-1000 IU'dur(49). D vitamini toksisitesinin kesin sınırı tam olarak bilinmemektedir. The Institute of Medicine (IOM), yetişkin(17-70 yaş arası) kişilerde kemik mineral yoğunluğunu korumak için günlük alınması gereken D vitamini düzeyini en az 600 IU olarak önerirken, 70 yaşından büyük yetişkinler için ise en az 800 IU olarak önermektedir (50). Yaşlı ve D vitamini eksikliği yönünden riskli grupta bulunan bireylerde vücudun günlük D vitamini ihtiyacı daha yüksek olabilir(51,52). Gebe ve emziren kadınlarda da günlük D vitamini ihtiyacı daha yüksektir. Bunun nedeni, D vitamininin fetüs ve bebek gelişimi için önemli olmasıdır. IOM' ye göre, yetişkinlerde günlük D vitamini üst limiti 4000 IU olarak tanımlanmaktadır. Gebe ve emziren kadınlarda da günlük D vitamini üst sınırı 4000 IU'dur(53).

Yaş grupları	Günlük önerilen vitamin D dozları			
	AI (uygun alım) IU (µg)	EAR (tahmini ortalama gereksinim) IU (µg)	RDA (önerilen diyetle alım) IU (µg)	UL (tolerabl 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)

Şekil-3. D Vitamini Eksikliği Gelişmemesi İçin Günlük Tavsiye Edilen D Vitamini IU'leri (50)

2.1.3.25(OH) D Vitamini Sentez ve Metabolizması

Karaciğerde kolesterolden sentezlenen 7-dehidrokolesterol (provitamin D3), vücut için önemli olan D vitamininin öncüsüdür ve dolaşım sistemiyle deriye ulaşır. Deride provitamin D3, UVB ışınlarına (dalga boyları: 290–315 nm) maruz kaldıktan sonra, enzimatik olmayan bir reaksiyonla previtamin D3'e dönüşür (48,54). Previtamin D3, hızlı bir şekilde kolekalsiferol (D3 vitamini) dönüştürülür. Bu dönüşüm süresi güneş ışınlarına ve membran özelliklerine bağlıdır(48,55). Deride eğer kolekalsiferol fazla sentezlenirse, UVB ışınlarının etkisiyle fotoizomerlerine dönüştürülür. Bu işlem sonucunda D vitamininin inaktif metabolitleri (lumisterol; takisterol vb.) oluşur ve bu metabolitler vücuttan atılır. Bu, D vitaminin aşırı üretilmesini ve D vitamini intoksikasyonunu önleyen fizyolojik bir feed-back mekanizmasıdır(56).

Derideki D vitamini üretiminin miktarı, güneş ışınlarının geliş açısına bağlıdır. Bu nedenle, kişilerin yaşadıkları enleme, mevsime ve güneş altında geçirilen saate bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Güneş ışınları en tepedeyken D vitamini üretimi en yüksek seviyededir; güneş ışınlarının düzleşmesiyle D vitamini üretimi azalmaktadır(57). Ülkemizin bulunduğu enlem nedeniyle, vücutta D vitamini sentezi daha çok mayıs ile kasım ayları arasındaki aylarda meydana gelir. Gün içerisinde D vitamini üretimi için güneş ışığı geliş açısının en uygun olduğu saat aralığı 10.00-15.00 arasındadır. Bu nedenle, vücutta D vitamini üretimi için bu saat aralıklarında güneş ışığına maruz kalınması önerilmektedir. Yaz aylarında, güneş ışınlarının belirli bir açıyla geldiği anlarda vücut, güneş ışığına maruz kalarak ciltte hafif kızarıklık oluşturan minimal eritem dozu (MED) elde eder. Bu durum, yaklaşık 1 MED seviyesinde gerçekleşir ve ciltte hafif bir pembeleşmeye neden olur. Bu hafif güneşlenme sonucunda vücut, D vitamini takviyesiyle alınan yaklaşık 20.000 IU D vitamini düzeyine benzer bir seviyede D vitamini sentezler. Vücudun sadece üst ve

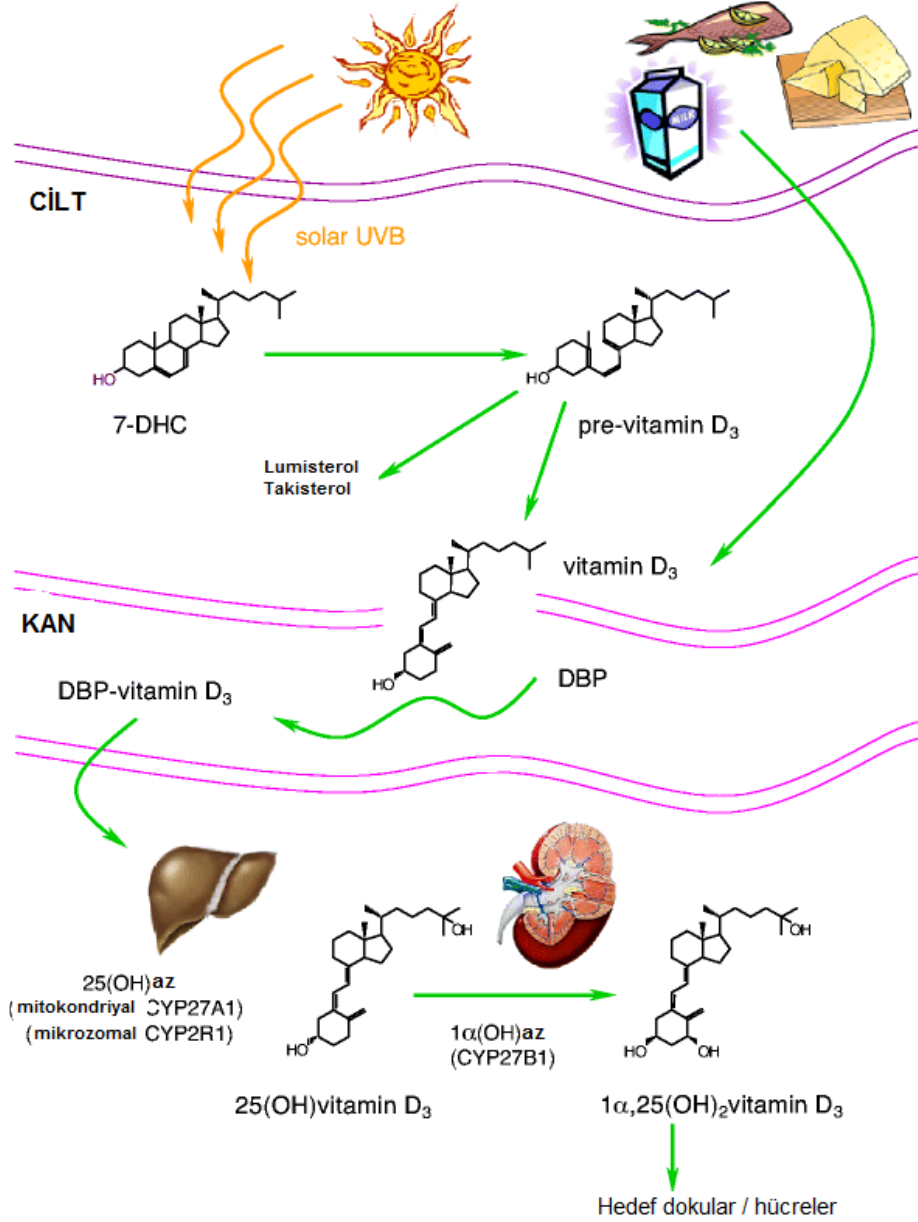
alt ekstremitelerinin güneş ışığına maruz kalması (yaklaşık 0.5MED) durumunda ise 3000 IU'ye kadar D vitamini üretimi sağlanır(58,59).

D vitamini doğal kaynakları sınırlıdır. Kolekalsiferol özellikle hayvansal gıdalarda bulunur, ancak miktarı yeterli değildir. Yağlı balıklar, özellikle somon, sardalya ve ton balığı, D vitamini açısından zengindir. Morina balığı karaciğeri ise D vitamini bakımından en iyi kaynaktır. Bunun yanında, D vitamini ile güçlendirilmiş peynir, yumurta, tereyağı portakal suyunda da az miktarda D vitamini bulunur(60) (Şekil-2). Yenidoğan anne sütü D vitamini açısından fakirdir; 1 litre anne sütü yaklaşık 40-60 IU D vitamini içerir. Bu nedenle, yenidoğan annelerine D vitamini takviyeleri kullanmaları önerilmektedir(61).

Diyetle alınan D vitamininin çoğunluğu ince bağırsaktan emilir ve şilomikronlar aracılığıyla önce lenfatik sisteme, ardından dolaşım sistemine katılır. İnce bağırsaktaki emilim için safra asitleri büyük önem taşımaktadır. İnce bağırsaktan emilim olması nedeniyle, inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit vs.), çölyak hastalığı, kistik fibrozis, pankreas ekzokrin yetmezliği ve kolestatik karaciğer hastalığı gibi emilim bozukluklarında hem diyetle alınan hem de tedavide kullanılan D vitamini emilimi bozulmaktadır(1).

Deride üretilen kolekalsiferol ile besinlerden elde edilen ergokalsiferol, D vitaminin biyolojik olarak aktif formu değildir. Hedef dokularda D vitaminin işlev görebilmesi için aktif hale gelmesi gerekir(62). Deride üretilen kolekalsiferol, dermis tabakasındaki kapiller damarlarda D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak dolaşıma geçer. Diyetle alınan ergokalsiferol ise şilomikronlar aracılığıyla lenfatik sisteme gelir ve burada DVBP'ne bağlanarak karaciğere transfer edilir (63). Karaciğere gelen ergokalsiferol, sitokrom P450 enzimi olan 25-hidroksilaz enzimleriyle C-25 bölgesinden hidroksillenmesi sonucunda kalsidiol (25(OH)D

vitamini) meydana gelir. 25(OH)D vitamini, DVBP ile birleşerek kana salgılanır ve kısmen suda çözünür. 25(OH)D vitamininin yarı ömrü 2-3 hafta kadardır ve 25(OH)D vitamini depo D vitamini düzeyini en iyi gösteren laboratuvar parametresidir(64,65).



Şekil-4. 25(OH)D Vitamini Sentez ve Metabolizması(66).

D vitamininin kanda taşınmasında asıl rol oynayan proteinler, DVBP (%85-88) ve albümindir (%12-15). D vitamininin serbest formu kanda %0,03 25(OH)D vitamini ve %0,4 kalsitriol (1,25(OH)₂D vitamini) kadardır. Karaciğerde sentezlenen 25(OH)D vitamini, tekrar DVBP'ye bağlanarak dolaşım sistemiyle böbreklere taşınır ve burada ikinci kez aktifleştirilmek üzere reseptör aracılı endositoz ile tübül hücrelere alınır. Renal tübül hücrelerinde bulunan kübilin ve megalin proteinleri, DVBP'ye bağlı kolekalsiferol için reseptör görevi görerek bu süreçte kritik öneme sahiptir(67). Böbreklerin proksimal tübülünde bulunan sitokrom P450 benzeri bir oksidaz enzimi olan 1 α -hidroksilaz enzimiyle, C-1 bölgesinden hidroksilleyerek vücutta aktif şekli olan 1,25(OH)₂D vitamini oluşturulur. 1,25(OH)₂D vitamininin yarı ömrü, 25(OH)D vitaminine göre çok kısadır ve yaklaşık 6-8 saattir(65). 25(OH)D vitamininin 1,25(OH)₂D vitaminine dönüşümünü sağlayan diğer enzim 24-hidroksilaz enzimidir. Bu enzim de sitokrom P450 proteini tarafından metabolize edilir. 24-hidroksilaz enzimi, 25(OH)D vitaminini 24,25(OH)₂D ve 23,25(OH)₂D vitaminine çevirir. Ayrıca, 24-hidroksilaz enzimi 25(OH) D'nin geriye kalan kısmını da safra ile atılacak metabolitlerine çevirir. 24 -hidroksilaz, 1,25(OH)₂D vitamini konsantrasyonunu sınırlayarak Ca metabolizmasını düzenlemektedir(68).

Vücutta 1,25(OH)₂D vitamininin düzeyi, 1 α -hidroksilaz ve 24-hidroksilaz enzim aktivitelerinin birbirleriyle olan dengesine bağlıdır. Her iki enzim, Parathormon (PTH) ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ile birlikte vücuttaki Ca, P ve 1,25(OH)₂D vitamini düzeyleri arasındaki dengeyi sağlamaktadır(69). 1,25(OH)₂D vitamini, sadece böbreklerde sentezlenmez. Böbrekler dışında, 1 α -hidroksilaz enzimi enterositler, kemik hücreleri, keratinositler, akciğer hücreleri, makrofajlar, T-lenfositler ve dendritik hücreler gibi çok sayıda hücrede sentezlenmektedir(70–72). Ekstrarenal olarak üretilen 1,25(OH)₂D vitamini, lokal etkilidir ve bu etkisini otokrin veya parakrin yolla göstermektedir(73).

Sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklarda görülen hiperkalsemi ve hiperkalsiüriden, ekstrarenal üretilen 1,25(OH)₂D vitamini sorumludur. Sarkoidozda, 1 α -hidroksilaz enzimi, PTH'tan bağımsız olarak, aktive olmuş makrofajlar tarafından akciğerde ve lenfositlerde sentezlenir; bu da vücuttaki 1,25(OH)₂D vitamini düzeylerinin yükselmesine neden olur.

Serum Ca ve P seviyelerinin azalması, PTH düzeyinin yükselmesine neden olur. PTH, 1 α -hidroksilaz enzimini aktive ederek, karaciğerde sentezlenen inaktif formundaki 25(OH)D vitamininin aktif formu 1,25(OH)₂D vitaminine dönüşümünü uyarır. Serum Ca, P ve PTH seviyeleri normal aralıkta olduğunda, 24-hidroksilaz enziminin aktivitesi artar. Bu durum, hem 25(OH)D vitamini hem de 1,25(OH)₂D vitamininin inaktif metabolitlerine dönüşmesine neden olur. Renal sentezlenen 1 α -hidroksilaz ve 24 α hidroksilaz enzimlerinin aktiviteleri ile hepatositlerde sentezlenen 25 hidroksilaz enzimlerinin aktiviteleri, vücutta D vitamini düzeyinin normal aralıkta tutulmasını sağlamaya çalışmaktadır(71,74).

Aktif D vitamini, hücrelerdeki etkisini retinoik asit ile ilişkili vitamin D reseptörü (VDR) vasıtasıyla gösterir. VDR hücrenin sitoplazmasında ve nükleusunda bulunur. VDR, nükleer-hormon ailesinin bir üyesidir ve ligand uyarıcılı bir transkripsiyon faktörü olarak görev alır. VDR'nin üç kısmı vardır: hormon bağlayan bölgesi, DNA bağlayan bölgesi ve N-terminal bölgesi. VDR'ler, Ca ve P metabolizmasının düzenlendiği bağırsak enterositlerinde, renal distal tübüllerde, osteoblastlarda en yüksek seviyelerde bulunur. Bunların dışında, pankreas beta hücrelerinde, beyinde, kolonda, akciğerde, paratiroid bezinde, iskelet kasında, monositler aktif T ve B lenfositlerde de bulunur. Karaciğer ve kalp kasında ise çok az miktarda bulunur(75,76). D vitaminin vücutta fizyolojik etkisini gösterebilmesi için VDR, çok önemli bir moleküldür. VDR, Ca ve P metabolizmasının dengesinde, hücrel diferansiyasyon ve proliferasyonunda, immün modülasyonla ilgili çok sayıda gen ekspresyonunda rol oynar(76). Ayrıca VDR'nin, D vitaminin gen ekspresyonu

dışında Ca gibi iyonların hücre zarından geçişinde ve hücre içi sinyal yollarının uyarılmasında da rol aldığı bilinmektedir(77).

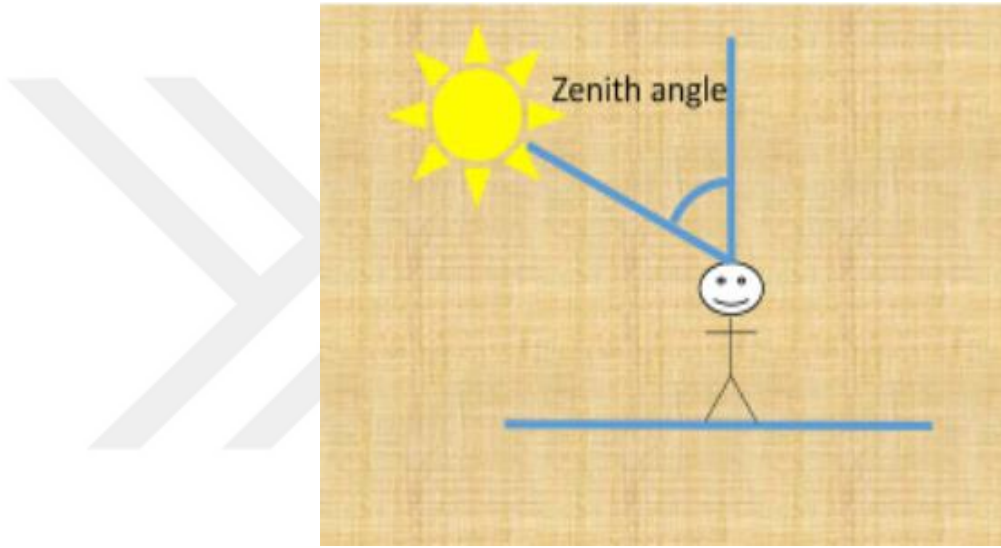
D vitamini, vücutta en çok kas dokusu ve yağ dokusunda depolanmaktadır. Bu nedenle D vitaminin yarı ömrü 60-80 gün kadar uzamaktadır. Vücutta D vitamini eksikliği olduğunda, D vitamini yağ dokusundaki depolardan dolaşıma salınmaktadır. D vitaminin sadece %1 ile %3 arasında çok az bir kısmı serbest olarak bulunmaktadır(78).

2.1.4.25(OH) D Vitamini Sentezi Üzerine Etki Eden Faktörler

D vitaminin çok az bir kısmı diyetle karşılanmaktadır. D vitaminin çoğunluğu deride sentezlenmektedir. Vücutta D vitamini seviyesini en iyi gösteren parametre değeri 25(OH)D vitaminidir. D vitamini seviyesi, öncelikle güneş ışığı olmak üzere birçok çevresel faktör ve kişisel faktörden etkilenir. Çevresel faktörler arasında güneşin zenit açısı, bulunduğunuz enlem, deniz seviyesinden yükseklik, mevsim farklılıkları ve atmosferin özellikleri önemli bir rol oynar. Ayrıca, gün içindeki saat 11.00-15.00 aralığı, güneş ışınlarının en yoğun olduğu ve D vitamini sentezinin en fazla gerçekleştiği zamandır. Bunun yanı sıra, kişisel faktörler de güneşe maruz kalma üzerinde belirleyici etkiye sahiptir. Cilt tipi, yaş, cinsiyet, güneş koruyucu kullanımı, obezite, giyim tarzı, açık alanda yapılan fiziksel aktiviteler, sigara ve alkol kullanımı ile ilaç etkileşimleri kişisel faktörler arasında yer alır(79,80).

Kuzey yarım kürede mevsimsel değişikliklere ve enleme göre bakıldığında, maksimum D vitamini düzeyi yaz mevsimi sonunda, minimum seviye ise kış mevsiminin sonunda görülür. Her iki yarım küreden ekvatora doğru gidildiğinde, yeryüzüne daha fazla UVB ışını ulaşması nedeniyle ekvatorda yıl boyunca D vitamini

sentezi daha fazladır(81). Zenit açısı, güneş ışığının düşme açısıyla yatay düzlem arasındaki dik açıdır. Zenit açısı, bulunulan enlem, yaşanan mevsim ve günün saati gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Zenit açısı azaldıkça, dünya yüzeyine o kadar fazla UVB ışını ulaşır. D vitamini üretimi, zenit açısının arttığı yüksek enlemlerde, güneş doğumunda ve batımında, kış mevsiminde azalır(82).



Şekil-5. Güneş Zenit Açısı(82)

Atmosferdeki ozon miktarı ve bulutların yerden yüksekliği, UVB ışınlarının yeryüzüne ulaşmasını etkileyerek D vitamini sentezini dolaylı yoldan etkilemektedir. Ozon(O₃), bulutlar ve havadaki kirli gazlar, UVB ışınlarının yer yüzüne ulaşmasını engelleyerek D vitamini sentezini azaltırlar(83). Yüksek rakımlarda atmosfer daha incedir ve UVB ışınlarının geçmesi için kat etmesi gereken yol daha kısadır. Bu nedenle, yeryüzüne ulaşan UVB ışını miktarı daha fazladır. Buna rağmen yapılan çalışmalarda, yüksek rakımlarda yaşayan kişilerin kalın giysiler giymesi ve açık alanlarda daha az vakit geçirmesi D vitamini seviyelerinin düşük olmasına neden olabilmektedir (84).

Melanin pigmenti ciltte artıkça, aynı miktar güneş ışığı ile daha az D vitamini sentezi olmaktadır(85). Yaşlandıkça, cildin epidermis tabakasında 7-dehidrokolesterol düzeyi azalır ve bunun sonucunda D vitamini sentezi azalmış olur. Güneş ışığı ile temas eden cilt alanı ne kadar fazlaysa, D vitamini sentezi o kadar fazla olur. Giysiler, cilt ile güneş ışınlarının temasını önleyerek D vitamini sentezini azaltır. Vücutta kullanılan güneş koruyucular, güneş ışınlarını absorbe ederek D vitamini sentezini azaltır. Güneş koruyucularla ilgili yapılan çalışmalarda anlamlı bir D vitamini sentez azalması gösterilemese de, çalışmaların yetersizliği nedeniyle teorik olarak bu bilgi hala kullanılmaktadır(86).

Obezite varlığında, yani vücuttaki yağ kitlesi arttığında, daha fazla D vitamini yağ dokuda birikir ve D vitamini eksikliği görülür(87). Obezitenin önemli nedenleri arasında, katekolamin direnci ve lipolitik yola dahil olan anahtar proteinleri kodlayan genlerdeki farklı polimorfizmler bulunmaktadır. Bu düzensizlikler nedeniyle yağ depolarından D vitamini salınımı azalır. (88). Yağda eriyen D vitamini, vücut yağ dokusunda depolanır ve sekestrasyona uğrar. Bu da, obez kişilerde D vitamininin biyoyararlanımının azalmasına neden olur(89). Obez çocuk ve yetişkin kişilerde yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyi, normal kiloya sahip kişilere göre daha düşük bulunmuştur(90,91).

Tüm vücudu örten kültürel kıyafetler giyen kişiler, güneş ışınlarından yeterince faydalanamaz ve bu nedenle D vitamini sentezi azalır. Güneşlenme süresinin fazla olduğu ülkelerde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, kapalı kültürel kıyafetler giyen kişilerin, daha az kapalı giyinen kişilere kıyasla daha düşük D vitamini seviyesine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, kadınların güneşten korunmak için kapalı kıyafetler giydikleri ve gölge alanlarda bulundukları da tespit edilmiştir(92).

İkamet edilen yer ve çalışılan işyerlerinin D vitamini düzeyi üzerine etkileriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin, Afrika'da yapılan bir meta-analiz çalışmasında, kentlerde yaşayan kişilerin kırsal alanlarda yaşayanlara göre ve kapalı işyerlerinde çalışanların açık işyerlerinde çalışanlara göre D vitamini düzeyleri daha düşük saptanmıştır(93).

Sitokrom P450 üzerinden etki mekanizması olan antikonvülsanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, topiramet gibi), glukokortikoidler, rifampisin, antiretroviraller ve azol antifungal gibi ilaçlar, sitokrom P450 indükleyicileri olan CYP3A4 enzimi miktarını artırarak 25(OH)D vitamini ve 1,25(OH)2D vitamini düzeylerinin düşmesine ve D vitamini yetersizliğine veya eksikliğine neden olmaktadır(94).

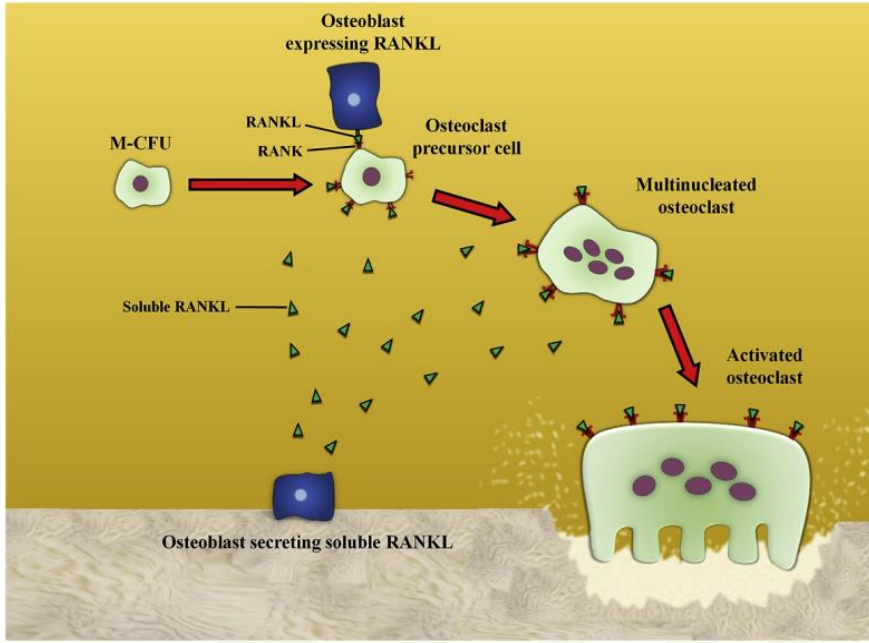
Sigara ve alkolün D vitamini düzeylerine etkileriyle ilgili bilgiler heterojen ve tartışmalıdır. Bu konularla ilgili daha fazla bilgiye ulaşabilmek adına, sigara ve alkolün D vitamini düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendiren araştırmaların artırılması önerilmektedir (95).

Fiziksel aktivite, depolanan D vitamini salınımını ve hedef dokular tarafından kullanımını düzenleyerek 25(OH)D vitamini düzeylerini etkileyebilir. Gebe hastalarla yapılan bir çalışmada, fiziksel aktivitenin D vitamini düzeyini olumlu etkilediği gösterilmiştir (95).

2.1.5.25(OH) D Vitamininin Etkileri

2.1.5.1.25(OH) D Vitamininin Kemik Metabolizmasına Etkileri

D vitaminin vücuttaki esas fonksiyonu, Ca seviyesini kararlaştırılan seviyelerde düzenleyebilmektir. D vitamini, vücuttaki Ca seviyesini belirli seviyelerde tutmak için ince bağırsağın duodenum kısmından Ca absorpsiyonunu artırarak, renal Ca itrahını azaltarak ve kemik rezorpsiyonunu artırarak etki gösterir. D vitamini, bunlara ek olarak, ileumdan P absorpsiyonunu da artırır. Vücutta Ca absorpsiyonunu %30-40, P absorpsiyonunu da %80'e yakın miktarda artıran D vitamini, yeterli düzeyde bulunmadığında, dışarıdan diyetle alınan Ca'nın %10-15'i ve P'nin %50-60'ı emilebilir(96). D vitamini düzeyinin azalması sonucunda bağırsaklardan Ca ve P emilimi azalır. Düşük Ca seviyesi paratiroid bezini uyarak PTH salınımını artırır. PTH, böbrek tübüllerinde Ca emilimini artırarak Ca düzeyini korur ve P geri emilimini azaltarak idrarda P kaybına neden olur. Ayrıca, PTH kemik dokusundan Ca salınımını arttırmak için osteoklast üretimini de artırır. PTH, osteoblastlar üzerindeki RANKL (reseptör aktivatör nükleer faktör-kB ligandı) ekspresyonunu arttırarak osteoklast üretimini sağlar (77,97). RANKL, olgunlaşması tamamlanmamış osteoklastlar üzerindeki RANK reseptörüne bağlanarak, olgunlaşması tamamlanmamış osteoklast prekürsörlerinin olgunlaşmış osteoklastlara farklılaşmasını stimüle eder. PTH seviyelerinin azalmasına D vitaminin negatif geri bildirim etkisi sebep olur. D vitamini, serum Ca ve P konsantrasyonunu fizyolojik bir aralıkta tutmak için negatif feed-back döngülerinin bir parçası olarak osteositlerde fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) üretimini indükler. FGF23, P homeostazında görev alır(98). D vitamini, genel olarak kemik büyümesi ve mineralizasyonunun yanı sıra, Ca ve P dengesinin korunmasında da önemli bir rol oynar. Bu rolü, PTH ve FGF23 ile birlikte endokrin sistem oluşturarak yerine getirir(97).



Şekil-6. D Vitaminin Kemik Doku Üzerine Etki Mekanizması(99)

Vücutta sağlıklı kemik gelişimi ve mineralizasyonu için yeterli miktarda Ca alımı önemlidir. Yaşa göre değişen Ca ihtiyacı, diyet yoluyla karşılanmalıdır. İnsan yaşamının farklı evrelerinde uygun Ca alımı, genel sağlık ve kemik gelişimi için önemlidir. Bebeklik döneminde, 0-6 ay arasında günlük Ca ihtiyacı 200 mg iken, 6-12 ay arasında bu miktar 260 mg' ye yükselir. 1-3 yaş arasındaki çocuklar için önerilen günlük Ca alımı 700 mg iken, 4-8 yaş arasındaki çocuklar için bu miktar 1000 mg'dır. 9-18 yaş arasındaki gençlerin günlük Ca ihtiyacı ise 1300 mg'dır. Yetişkinlerde, 19-50 yaş arası bireylerin günlük Ca alımı 1000 mg iken, 50 yaşın üzerindeki için bu miktar 1200 mg olarak önerilir. Bu bilgiler, IOM tarafından belirlenmiştir. Yaş gruplarına göre belirlenen Ca alım miktarları, bireylerin sağlıklı bir yaşam sürmeleri ve kemik sağlıklarını korumaları için önemli bir rehber niteliğindedir. Önerilen miktarlara uygun bir Ca alımı, genel vücut fonksiyonlarının sürdürülmesinde ve kemik sağlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (52,99).

D vitamini eksikliği yetişkin kişilerde osteomalaziye, 18 yaşından küçük çocuk bireylerde ise riketse(raşitizm) sebep olmaktadır. Raşitizm, D vitamini yetersizliğine sekonder olarak büyüme plağının yetersiz ve defektif mineralizasyonu sonucu ortaya çıkan metabolik bir kemik hastalığıdır. Raşitizm genellikle 18 aydan küçük çocuklarda, en sık olarak 4-12 ay içinde görülür. Hızlı kemik büyümesinin olduğu uzun kemik epifizleri, metafizler ve kostokondral bileşkelerde klinik ve radyolojik bulgular görülür. Klinikte kemik ağrısı, büyüme geriliği, fontanel kapanmasında gecikme, raşitik rozari (kostokondral genişleme), el ve ayak bilek epifizlerinde genişleme, Harrison oluğu, genu valgus veya genu varus gibi belirtiler görülebilir. Osteomalazi ise, epifiz plaklarının kapanmasından sonra kemik dokusunun yeterince mineralize olamaması durumudur. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilir. Osteomalazi, asemptomatik olabileceği gibi kemik ve kas ağrısı gibi silik klinik bulgularla kendini gösterebilir (97,99).

2.1.5.2.25(OH) D Vitamininin Kemik Doku Dışı Etkileri

Günümüzde D vitamini araştırmaları, D vitamininin sadece kemik metabolizmasıyla sınırlı olmadığını bununla beraber anti-proliferatif, pro-diferansiyatif, anti-enflamatuvar, pro-apoptotik ve immün-modülatör fonksiyonlarını da ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, D vitamini üzerine yapılan araştırmalar giderek artmaktadır(100). Vücuttaki D vitamini, sadece kemik dokusu üzerinde değil aynı zamanda kas fonksiyonları, kanser, immünite, kardiyovasküler, endokrin ve metabolik sistem üzerinde de önemli etkilere sahiptir. D vitamini reseptörleri vücutta sadece kemik dokusu değil, aynı zamanda beyin, erkek ve kadın gonadları, prostat, meme, pankreas gibi çeşitli organlarda bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, kas dokusunda ve T lenfosit hücrelerinde de bulunur(75).

D vitamininin, bağışıklık sistemi üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkisini 1,25(OH)₂D vitamini aracılığıyla sağlar. Monosit ve makrofaj hücrelerinde 1 α hidroksilaz enzimi bulunur ve bu enzim sayesinde böbrek dışı 1,25(OH)₂D vitamini sentezi olur(101). Aktif T ve B lenfositlerde VDR bulunur. D vitamini, aktif T lenfositlerin çoğalmasını ve T helper1 (Th1) hücrelerini baskılar. Th1 hücreleri interferon gamma (IFN- gamma) ve interlökin-2 (IL-2) sentezlenmesinden sorumludur. D vitamini, antijen sunan hücrenin (APC) antijen sunumunu ve T lenfosit aktivasyonunu azaltır. D vitaminiyle stimüle edilen makrofajların kemotaktik ve fagositik etkileri artar. APC diferansiyasyonu inhibisyona uğrar ve interlökin-12 (IL-12) azalırken, interlökin-10 (IL-10) artar. D vitamini, T lenfosit hücre stimülasyonu ile sitokin salgılanmasını, B lenfosit hücre stimülasyonu ile immün globülin salgılanmasını artırarak immün modülatör etki gösterir(102,103).

Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde D vitamininin rol aldığı görülmüştür. VDR, miyokard ve vasküler düz kas duvarında bulunmaktadır. DM tanılı hastalar üzerinde yapılmış bir araştırmada, D vitamini, makrofajlarda oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) düzeylerini azaltarak köpük hücrelerinin meydana gelmesini azaltmaktadır(104). Ancak, D vitamininin yüksek düzeylerde kullanılması, makrofajlarda gen aktivasyonuna neden olur ve bu durum D vitamininin ateroskleroza neden olan plaklarda birikmesine sebep olabilmektedir (105).

D vitamini düzeylerinin malignite gelişimi üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkilerinin antiproliferatif, apoptozis, metastaz ve anjiyogenezis inhibisyonu ile sağladığı düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinde malignite insidansı arttığı gözlemlenmektedir(106). Ayrıca, D vitamini eksikliğinin yanında VDR genindeki polimorfizmler de malignite ile ilişkilendirilmiştir(107). D vitamini eksikliğinde malignite riski arttığı gösterilmesine karşın, D vitamini yüksekliği de pankreas kanseri gibi bazı malignitelerle ilişkilendirilmiştir. D vitaminin eksikliği

olması halinde kolon-rektal, meme, prostat, cilt, akciğer kanseri ve hematolojik malignitelerde artış görülmektedir(108).

D vitamini ile obezite arasındaki ilişki karmaşıktır. Obez kişilerde, artan yağ dokusu nedeniyle depolarda bulunan D vitamini yeterli olmasına rağmen, dolaşım sisteminden daha fazla D vitamini depo dokulara gelmesi nedeniyle serum D vitamini düzeyi düşüktür. Diğer bir görüş ise D vitamini eksikliğinin obeziteye neden olduğu düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinde serum Ca seviyesi azalır. Bu durum, PTH seviyelerinin yükselmesine sebep olur. PTH, 1α hidroksilaz enziminin aktivitesini artırır. Aktif D vitamini seviyelerinin artması, yağ dokusunda Ca seviyelerinin artmasına neden olur. Hücre içi Ca'nın artması, lipoliz azalmasına ve lipogenez artışına neden olur. Bu da, obeziteye yol açabilir. Obezite, çocuklarda kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik sendrom ile ilişkili olabilmektedir(109–111).

D vitaminin, beyin ve beyin omurilik sıvısında VDR ve 1α hidroksilaz enziminin varlığı nedeniyle nörolojik sistem üzerine önemli etkilere sahip olduğu bilinmektedir. D vitamini, nöral proliferasyon, farklılaşma, migrasyon ve apoptoz gibi süreçlerde rol alarak beyin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Şizofreni, depresyon, otizm, epilepsi, parkinson veya alzheimer hastalığı gibi birçok nörolojik hastalık D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, D vitamini takviye kullanımının bu hastalıkların prognozunu iyileştirmedeği görülmüştür(112,113).

D vitaminin antienflamatuvar etkisi olduğu ve D vitamini eksikliğinde görülen proinflamatuvar sitokinlerdeki artış nedeniyle bazı romatolojik hastalıkların oluşum ve prognozunda rol oynadığı düşünülmektedir. Juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematosus gibi romatolojik hastalıklar örnek verilebilir(114,115).

D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilen diğer hastalıklar arasında inflamatuvar bağırsak hastalıkları, astım, kistik fibrozis ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları; cilt hastalıklarından vitiligo, psoriasis, alopesi ve kas güçsüzlüğü sayılabilir(99,108).

2.1.6.25(OH) D Vitamini Eksikliği

Vücuttaki D vitamini seviyesini en etkili bir şekilde gösteren ölçüm, serum 25(OH)D vitamini seviyesidir(58,59,116,117). D vitaminin alt sınırı, referans popülasyonun coğrafi konumuna ve güneş ışığına maruziyet miktarına göre değişkenlik göstermektedir. D vitaminin optimal düzeyiyle ilgili fikir birliği olmamasına rağmen, güncel kılavuzlarda D vitamini ile ilgili bazı tanımlamalar yapılmıştır. D vitamini seviyeleri için genel kabul gören sınıflandırmaya göre, 20 ng/ml (50 nmol/L) veya daha yüksek seviyeler yeterli kabul edilirken, 10 ile 20 ng/ml (25-50 nmol/L) aralığı yetersizlik olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, 10 ng/ml'nin (25 nmol/L) altındaki değerler eksiklik olarak nitelendirilmektedir(58,59,116,117).

D vitaminin çoğunluğu UVB ışını etkisiyle deride sentezlenir, az miktarda da gıdalarla alınabilir. Güneş ışığı maruziyetinin az olması, güneş kremi kullanımı gibi çeşitli etkenler D vitamini sentezini olumsuz etkiler. D vitamini takviyesiyle ilgili pek çok çalışma yapılmış olsa da ortak bir görüş bildirilmemiştir. Çok sayıda farklı D vitamini takviye önerisi bulunmaktadır(118). D vitamini düzeyinin 10-12 ng/ml'den daha bulunması, raşitizm veya osteomalazi riskini arttırdığı bilinmektedir(119). D vitamini düzeyinin 20ng/ml'den düşük olması da, kemik mineralizasyonu üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir(120,121). Tüm bunlara karşın, kemik mineralizasyonu için en ideal D vitamini seviyesiyle ilgili fikir birliği sağlanamamıştır. Amerika Tıp Enstitüsü gibi çok sayıda kuruluş D vitamini seviyesinin 20 ng/ml'den yüksek olmasını savunurken, Amerika Endokrin Derneği, Ulusal Osteoporoz Vakfı, Uluslar arası Osteoporoz Vakfı ve Amerika Geriatri Derneği kemiklerde düşmeye

bağlı kırılma riskini azaltmak için D vitamini seviyesinin 30 ng/ml'den yüksek olmasını savunmaktadır (49,96). Günümüzde pek çok klavuz, D vitamini düzeyinin 20-50 ng/ml arasında kemik mineralizasyonu için toksik olmadığını ve kafi olduğunu kabul etmektedir(117). D vitaminin iskelet dışı etkilerine yönelik ideal D vitamini düzeyi bilinmemektedir(122). İskelet sistemi dışındaki işlevleri için ise D vitamini seviyesinin 30-50 ng/ml düzeyinde tutulması önerilir (123).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu'nun 2022 kılavuzuna göre, D vitamini düzeyleri şu şekilde sınıflandırılmıştır: 20 ng/ml'den yüksek (50 nmol/L), kemik mineralizasyonu için yeterli olarak kabul edilirken, 30-50 ng/ml (75-125 nmol/L) arası seviyeler kemik dışı işlevler için yeterli kabul edilir. Ayrıca, 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki değerler D vitamini yetersizliği olarak sınıflandırılırken, 10 ng/ml'den düşük (25 nmol/L) olan düzeyler D vitamini eksikliği olarak değerlendirilmektedir(50).

D vitamini seviyesi 100 ng/ml'den yüksek (250 nmol/L'den fazla) bulunan ve günlük yeterli düzeyde Ca tüketimi olan bireylerde D vitamini toksisite riski artmaktadır. Hiperkalsemi açısından hastalara dikkat edilmelidir. D vitamini seviyesinin 150 ng/ml'den fazla olması halinde, D vitamini zehirlenmesinden bahsedilmektedir(75).

2.1.7.25(OH) D Vitamini Eksikliği Prevalansı

D vitamini eksikliğinin dünyada yaklaşık 1 milyar insanda görüldüğü tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda ABD ve Avrupa'da toplumdaki (bakım evinde kalan kişiler hariç) kadın ve erkeklerin %40 ile %100 arasında D vitamini eksikliği görüldüğü ortaya çıkmıştır(124). Yapılan çalışmalarda ülkemizde de D

vitamini eksikliği oranı yüksektir(125,126). Ülkemizde D vitamini seviyesinin 20 ng/ml'den az, 12 ng/ml'den az, 10 ng/ml'den az baz alındığı çalışmalarda genel popülasyonda D vitamini eksikliği prevalansı sırasıyla %63.0, %27.0, %25.0 olduğu bildirilmektedir. D vitamini seviyesinin 20 ng/ml'den düşük ile 10 ng/ml'den düşük değerlerin baz alındığı çalışmalarda ise bu oranların sırasıyla %49.9-%76.1 ve %24.6-%46.3 arasında değiştiği bildirilmektedir(127,128).

2.1.8.25(OH) D Vitamini Eksikliği Nedenleri

D vitamininin %90'ı güneş ışınlarıyla ciltte sentezlenirken, sadece %10'luk bir kısmı besinlerden karşılanmaktadır. Bu nedenle, besinlerle alınan D vitamini vücudun günlük D vitamini ihtiyacını karşılayamamaktadır. Vücudun D vitamini günlük ihtiyacının çoğu güneş ışınları ile deride sentezlenmektedir. Bundan dolayı, D vitamini eksikliğin en sık nedeni güneş ışınlarından daha az faydalanılmasıdır. D vitamini eksikliği sebepleri Şekil-7'de özetlenmektedir(50).

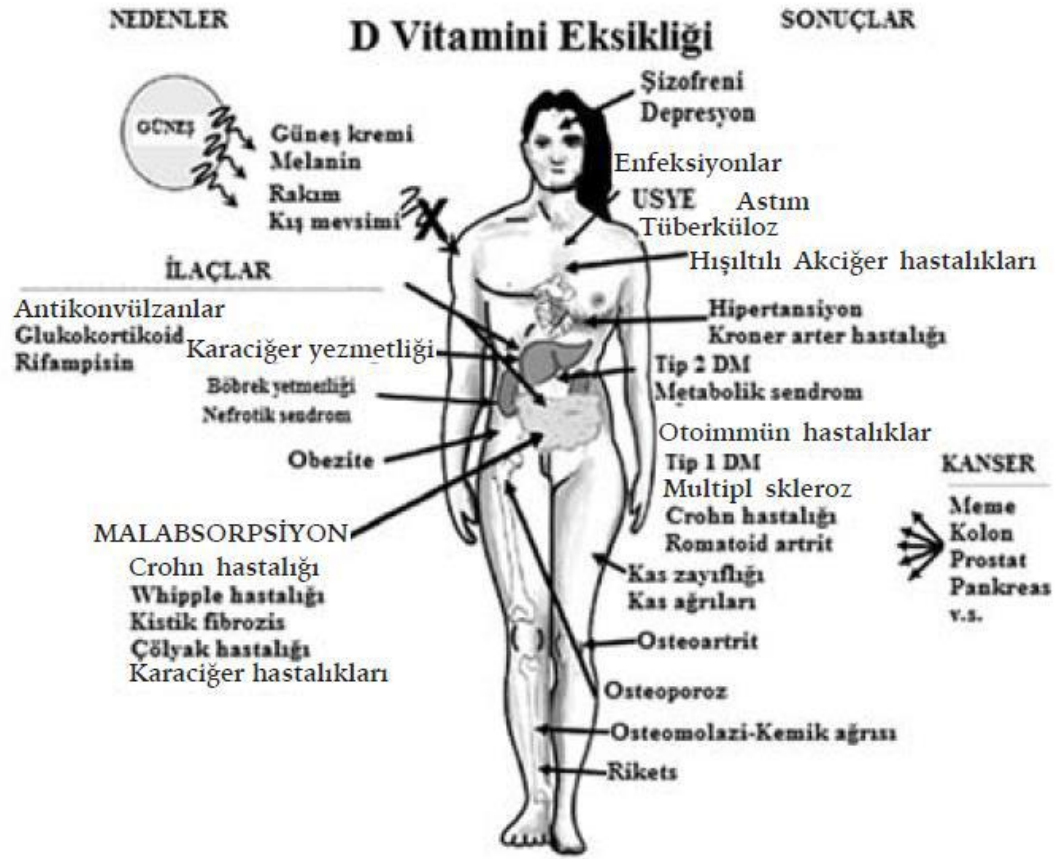
Yetersiz alım veya emilim
Besinlerle yetersiz alım
Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı...)
Yağ malabsorbsiyonu
Gastrektomi
İnce barsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları....)
Pankreas yetersizliği
Defektli 25-hidroksilasyon
Kronik karaciğer hastalıkları (siroz..)
Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı
Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital)
Antifungal ilaçlar (ketokonazol)
Antitüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid)
Anti-retroviral ilaçlar
Glukokortikoidler
Vitamin D bağlayan protein kaybı
Nefrotik sendrom
Defektli 1-alfa 25- hidroksilasyon
Hipoparatiroidi
Renal yetmezlik
1-alfa-hidroksilaz 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)

Şekil- 7. D vitamini Eksikliği Sebepleri(50)

2.1.9.25(OH)D Vitamini Eksikliği Klinik Bulguları

D vitamini eksikliğine bağlı klinik bulgular, D vitamini eksikliği seviyesi ve süresine bağlı olarak değişir. D vitamini eksikliği olan çoğu kişi asemptomatiktir. Asemptomatik bireylerde serum Ca, P ve alkalen fosfataz (ALP) normal seviyelerdedir. D vitamini eksikliğinin ilk sonucu, Ca ve P emiliminin azalmasıdır. D vitamini eksikliğinin şiddeti ve süresi uzadıkça, Ca ve P düzeylerindeki azalmaya yanıt olarak PTH düzeyi artar. D vitamini düzeyi 20 ng/ml'den az bulunan hastaların %40'ında ve 10 ng/ml'nin altındaki hastaların %51'inde PTH seviyelerinde artış görülmüştür(129). PTH, kemikteki etkilerini osteoklastik aktiviteyi arttırarak gösterir, bu sayede kemikten kana Ca ve P salınımını artar. Bu süreçte kemik yıkımının bir göstergesi olan ALP düzeyi artar. PTH düzeyinin artmasının diğer sonucu da, böbreklerde Ca'nın reabsorbsiyonun artması ve idrarda P'nin atılımının artmasıdır. Erken dönemde serum Ca düzeyi normalken, serum P düzeyi genellikle düşüktür. Son evrede ise PTH ve ALP düzeyi artarken, Ca ve P düzeyleri belirgin şekilde düşer. Bu durum, kemiklerde mineralizasyon eksikliğine ve raşitizm veya osteomalaziye neden olur(99,130). Derin ve uzun süreli D vitamini yetersizliği, vücutta kemik minerallerinin yoğunluğunun azalmasının yanı sıra yaygın kas-kemik ağrısı, kas zayıflığı, yürüme güçlüğü ve kırık oluşumu gibi sorunlara yol açabilir. D vitamini eksikliği nedenleri ve klinik sonuçları Şekil-8'de gösterilmektedir.

Vücutta D vitamini düzeyi, 25(OH)D vitamini seviyesinin ölçümüyle değerlendirilir. D vitamini belirlenmesi için en güvenli ve önerilen ölçüm yöntemleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi kütle spektrometre (LC-MS/MS) yöntemleri olarak bilinir(58,59).



Şekil-8. D vitamini Eksikliği Nedenleri ve Klinik Sonuçları(100).

D vitamini eksikliği riski yüksek gruplarda D vitamini taraması önerilir. Tüm toplumda D vitamini tarama yapılması önerilmez. Gebe kişilerde de D vitamini taraması önerilmemektedir(75,96). D vitamini yetersizliği, belirli hasta gruplarında daha sık görülür. Özellikle yaşlı bireyler, kemik sağlığını korumak için D vitamini ihtiyacı olan bir grup olarak öne çıkar, bu nedenle bu gruplardaki bireylerin D vitamini eksikliği riski daha yüksektir. Ayrıca, esmer cilt tonuna sahip bireyler, güneş ışığına maruz kalmalarına rağmen D vitamini sentezinde daha fazla zorluk yaşayabilirler. Obez hastalar, vücut yağ dokusuna bağlanan D vitamini nedeniyle bu vitamini daha düşük düzeyde kullanabilirler. D vitamini metabolizmasına etki eden ilaçlar

kullananlar da, D vitamini yetersizliği açısından risk altında olan bir gruptur. Güneş ışığına yeterli maruziyeti olmayanlar ve iç mekanlarda daha fazla zaman geçirenler, vücutlarının doğal olarak D vitamini üretme yeteneğini azaltabilirler. Osteoporoz, osteomalazi, travma olmadan kırık oluşumu, malabsorbsiyon sendromu, kronik böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı gibi durumlar, D vitamini yetersizliği açısından risk taşıyan diğer sağlık sorunlarıdır. Hiperparatiroidizm olguları da bu risk altındaki gruplar arasında yer alır.

D vitamini düzeyi 20 ng/ml'den az olan hastalarda Ca, P, ALP, PTH, kreatinin ve gluten enteropatisi yönünden transglutaminaz antikorlarının düzeyinin araştırılması önerilmektedir. D vitamini yetersizliği teşhis ve tedavisinde, 24 saatlik idrarda Ca seviyelerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır(50).

2.1.10. 25(OH) D Vitamini Eksikliği Önlenmesi, Tedavi ve Takibi

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, 19-70 yaş arası erişkinlerde kemik metabolizması için gereken en düşük günlük D vitamini gereksiniminin 600 IU olduğunu belirlemiştir. D vitamini seviyesini 30 ng/ml seviyelerinde tutmak için ise günlük D vitamini gereksiniminin 1500-2000 IU ifade edilmektedir. 70 yaş ve üzeri bireylerde D vitamini ihtiyacı 800 IU/gündür. 65 yaş ve üzeri bireylerde ise D vitamini düşüşünü engellemek için günde 800 IU D vitamini takviyesi önerilir. Günlük D vitamini ihtiyacı, gıdalardan, güneşe maruz kalmaktan ve D vitamini takviyesi yoluyla karşılanmaktadır. D vitamini yetersizliği riski olan kişilere, tavsiye edilen miktarlarda D vitamini takviyesi yapılması önerilmektedir(50).

D vitamini seviyesi 88 ng/ml'den fazlaysa hiperkalsiüri gelişebilir. D vitamininin günlük üst sınırı 4000 IU'dur. Takviye edilen her 100 IU D vitamini (2.5 mikrogram), D vitamini seviyesini 0.7-1 ng/ml artırır. D vitamini eksikliği tedavisinde,

D vitaminiyle birlikte yeterli miktarda Ca replasmanı sağlanması önerilmektedir (19-70 yaşları arası yetişkinlerde günlük Ca ihtiyacı 1000 mg, 70 yaş ve üzeri yetişkinlerde ise 1200 mg'dır)(131).

Kronik karaciğer yetmezliğinde, D vitamini yetersizliğini tedavi etmek için 25(OH)D vitamini, kronik renal hastalıkta ise 1,25(OH)2D vitamini (0.25-0.50 µg/gün) kullanılması önerilir. 25(OH)D vitamininin yarılanma zamanı 2-3 hafta, 1,25(OH)2D vitamininin ise 6 saattir. 1,25(OH)2D vitamininin kısa yarı ömrü hiperkalsemi riskini artırır. Bu nedenle, 1,25(OH)2D vitamini kullanımında serum Ca düzeyi düzenli olarak takip edilmelidir. Kronik böbrek hastalığında (GFR 30 ml/dk 'den düşük), 1,25(OH)2D vitamini kullanılması önerilmektedir. Kronik böbrek hastalığı olmayan kişilerde (GFR 30 ml/dk' den yüksek) D vitamini takviyesi, böbrek fonksiyonları normal olan kişilerle benzer önerilmektedir(50).

D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçları kullananlarda (glukokortikoidler, anti-epileptik ilaç vb.), obez hastalarda ve malabsorbsiyon sendromu olan kişilerde, yükleme ve idame tedavileri normal bireylere göre iki ile üç kat arası daha yüksek şekilde verilmelidir (yükleme dozu: 6-8 hafta 100.000 IU haftada, idame dozu: 3000-6000 IU günde)(50).

D vitamini tedavisindeki hedef, D vitamini seviyesini 20-50 ng/ml arasında tutmaktır. Ergokalsiferol veya kolekalsiferol içeren preparatlar kullanılabilir. Kolekalsiferol, uzun yarı ömrü nedeniyle tedavide daha çok tercih edilmektedir. D vitamininin gastrointestinal sistemden emilir, tüketilen gıdalardan etkilenmez(50).

D vitamini düzeyi 20 ng/ml'den az olan kişilere D vitamini yükleme tedavisi önerilir. Kolekalsiferol, haftada 50.000 IU olacak şekilde, 6 veya 8 hafta verilmelidir.

Tedavinin amacı, D vitamini düzeyini 20 ng/ml ve üzerine çıkarmaktır. D vitamini yükleme tedavisinde haftada 50.000 IU dozundan daha fazla miktar verilmemelidir. Hedef D vitamini seviyesine ulaşıldıktan sonra, günlük 1500-2000 IU ile D vitamini idame tedavisine devam edilir. D vitamini seviyesi 20-30 ng/ml olan yetişkin kişilere D vitamini yükleme tedavisi gerekmez; bunun yerine idame dozu 1500-2000 IU D vitaminiyle tedaviye başlanır. D vitamini seviyesi 30 ng/ml'den yüksek saptandığında, günde 800-1500 IU idame tedavisine devam edilir. Tedavi başladıktan 8 hafta sonra D vitamini düzeyinin ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Eğer tedaviye rağmen hedef D vitamini seviyesi elde edilememişse, ek doz tedavi denenebilir(132).

D vitamini eksikliği nedeniyle D vitamini takviyesi başlanan kişilerde, tedavi başlangıcından 8 hafta sonra D vitamini seviyesine bakılmalıdır. Bu değer doğrultusunda, verilen tedaviye devam edilip edilmeyeceğine veya idame tedavisine başlanması açısından değerlendirme yapılmalıdır. Hastaların hiperkalsemi ve hiperkalsiüri riskini değerlendirmek için serum Ca ve 24 saatlik idrar Ca seviyeleri düzenli olarak kontrol edilmeli ve elde edilen sonuçlar titizlikle takip edilmelidir(50).

2.2.Makine Öğrenimi

2.2.1.Yapay Zekâ

Günümüzde teknolojinin gelişmesi, internetin yaygınlaşması ve bilgiye erişimin kolaylaşması ile sanal havuzda bilgi birikimi hızla artmaktadır. Bu artan bilgilerin sanal havuzda anlamlı sonuçlar elde etmek için işlenmesi, bilgilerin doğru şekilde analiz edilip yorumlanma ihtiyacını beraberinde getirmektedir.

Geçmişten günümüze bilgi birikiminin artmasıyla birlikte, yapay zekâya dair birçok farklı tanımlar ortaya çıkmıştır. Yapay zekâ, insana özgü olan geçmişteki bilgilerden öğrenme, bilgileri analiz etme, anlama, anladıklarından anlam çıkararak sonuç elde etme, genelleme ve tanıma gibi yeteneklere sahip bilgisayar veya bilgisayar destekli bir makineye yaptırılabilen bir alan olarak tanımlanmaktadır (133). Yapay zekâ makine öğrenimi, doğal dil işleme (NLP), bilgisayar görme ve robotik gibi çeşitli alt disiplinleri kapsar. Yapay zekâ sistemleri, veri ve deneyimlerden öğrenip bu bilgileri yeni durumlara uygulamak amacıyla tasarlanmıştır. Bu, insan müdahalesi olmadan karmaşık görevleri yerine getirmelerine olanak tanır. Yapay zekâ, makinelerin davranışlarını kontrol eden bilgisayar programları geliştirerek zekanın temel ilkelerini araştırmaktadır. Yapay zekânın temelinde asıl öğrenme yetisi bulunmaktadır. Makinelerin öğrenme yetisi, sadece topladığı yeni verilerle yeni çıkarımlar yapabilmeleri değil, aynı zamanda dolaylı öğrenme yeteneğine sahip olarak kendi başına öğrenme yeteneğini gerçekleştirdiğinde verimli bir öğrenme sağlanmış olur.

Yapay Zekâ Kronolojik Sıralama (134).

Milattan Önceki Dönem: Yunan mitolojisindeki rüzgâr tanrısı Daedalus 'un yapay insan teşebbüs ettiği dönemdir.

Karanlık Dönem (1965 ile 1970 yılları arası): Bekleme ve düşünme dönemi, veri yüklemesi yapılarak sonuçlar elde edilebilecek bilgisayarlar geliştirmeyi amaçlamıştır.

Rönesans Dönemi (1970-1975): Düşüncelerin şekillendiği ve yeniliklerin temellerinin atıldığı dönemdir, bu dönemde hastalık teşhisi gibi sistemler geliştirildi.

Ortaklık Dönemi (1975-1980): Yapay zekâ araştırmacıları, diğer bilim dallarından da faydalanarak daha geniş bir açıdan olaylara bakış geliştirdiler.

Girişimcilik Dönemi (1980-?): Yapay zekâ uygulamalarının ihtiyaçlara göre gerçek hayatta kullanılmaya başlanması, halen devam eden süreçtir.

Güncel hayatta, işlerin yürütülmesi sırasında karşılaşılan farklı durumlar ve olasılıklar arasından doğru kararı verebilme, kar-zarar durumlarına yol açmaktadır. Bu durum, iş dünyasını ve sağlık sistemi gibi çeşitli örgütleri, gelişen ve değişen dünyaya ayak uydurmaya ve yenilikler aramaya mecbur bırakmaktadır. Yapay zekâ uygulamaları, finans, pazarlama, üretim ve ulaşım gibi insan yaşamının birçok alanında kullanılmaktadır. Yapay zekâ, günlük hayatın çeşitli alanlarında ürünler sunmasının yanı sıra, olasılık, gruplandırma ve öbekleme vb. hedefler için de kullanılır(135). Karar verme aşamasında çeşitli yapay zekâ sistemleri ve uygulamaları kullanılmaktadır. Yapay zekâ uygulamaları, ihtiyaç duyulan bilgilere hızlı ve kolay erişim sağlayarak ve karar verme süresini kısaltarak zaman kaybını azaltır. Bu da mali zarar durumlarını en aza indirmeye yardımcı olur (136).

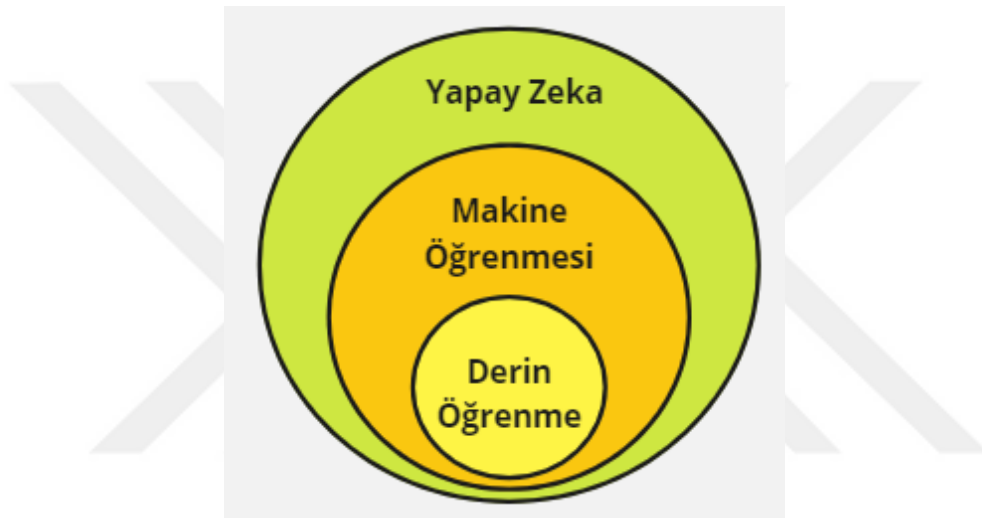
2.2.2.Makine Öğrenimi

Makine öğrenimi, verilerden öğrenmek ve bu bilgileri yeni durumlara uygulamak için çeşitli algoritmalar kullanan bir sistemdir. Yapay zekâ ise, insan benzeri davranışlar sergileyebilen makineler geliştirmeyi amaçlayan bir bilim dalıdır. Bu nedenle ML, bilgisayarların veri ve deneyimlerden öğrenmesini sağlayan bir yapay zekâ alt dalıdır. Makine öğrenimi, nesnel bir biçimde hesaplama yoluyla insanların kalıpları tanıma becerisine yaklaşmaya veya taklit etmeye çalışır. Makine öğrenimi, analiz etmek istenen veri kümesinin insan analizi için çok büyük (birçok ayrı veri noktası) veya çok karmaşık (çok sayıda özellik) olduğu durumlarda ve/veya veri analizi sürecini otomatikleştirmek istendiğinde özellikle yararlıdır(137).

Makine öğrenimi, verilerden anlamlı bilgiler elde etmek için matematiksel ve istatistiksel modeller oluşturma sürecidir (138). Makine öğrenimi kısmen otomatik bir süreçtir. Bilgisayara veriler sağlanır ve tahminin doğruluğunu iyileştirmek ve optimize etmek için bir öğrenme çerçevesine dayalı karmaşık analitik modeller oluşturulur. Bu durum, makine öğreniminin geleneksel istatistiklerden farklı olduğu anlamına gelmez. Makine öğrenimi, istatistiksel temelleri temel alır ve bu nedenle birçok yönden geleneksel istatistiklere benzerdir. Örneğin, risk tahmin modelleri, belirli bir sonucun gerçekleşmesi veya belirli bir süre içinde ortaya çıkma olasılığını tahmin etmek için hasta özelliklerini kullanır(139). İdeal tahmin modeli, gerçek vakalardan elde edilen büyük veri kümelerini kullanarak makine öğrenimi ile oluşturulabilir. Bu model, daha geniş bir popülasyonu temsil eder ve karmaşık müdahalelerin gerçek etkisini yansıtır.

Geleneksel istatistikler, genellikle nedensel ilişkileri test etmek için hipotez testlerine dayanır. Ayrıca, geleneksel istatistiklerde anlamlılık ve örneklem içi uyum iyiliği gibi ölçütlere göre modeller seçilir. Makine öğrenimi, modellerin

yorumlanabilirliğine daha az odaklanır ve matematiksel olarak, algoritmanın çapraz doğrulama ve yinelemeli iyileştirmesi yoluyla modellerin tahmini performansına ve genelleştirilmesine odaklanır. Farklı biçimlerde çok çeşitli değişkenlere sahip olan yüksek boyutlu uzayda çok yönlülük ile sıklıkla ilişkilendirilir. Bu, özellik seçimi, örüntü analizi ve boyut indirgeme gibi teknikleri kullanarak yapılır(140).



Şekil-9. Yapay Zeka, Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme kümesi (141).

Derin öğrenme (DL), mevcut çeşitli istatistiksel ve olasılıksal algoritmaların uzantısıdır. DL, verilerin soyutlanmış temsillerini öğrenmek için çok sayıda işlem basamağı içeren hesaplama modelleri kullanır. Bu işlem basamakları, konuşmayı tanıyabilme, görsel nesneyi tanıyabilmeyi, nesne algılamayı ve ilaç keşfi gibi pek çok alandaki en son teknolojileri daha verimli hale getirmiştir. DL, büyük veri kümelerindeki karmaşık yapıları anlamak için bir makinenin her katmandaki temsilin önceki katmandaki temsilinden nasıl türetileceğini belirlemek amacıyla geri yayılım algoritmasını kullanır (142).

Makine öğrenimini tam kavrayabilmek için bazı terimleri bilmek gerekmektedir. Bu terimler sırayla:

Veri: Makine öğrenimi, verilerden kalıplar öğrenmeye dayanır. Bu nedenle, makine öğrenimi için kaliteli verilere ihtiyaç vardır.

Algoritma: Makine öğrenimi algoritmaları, verilerden kalıplar öğrenmek için kullanılır. Farklı makine öğrenimi algoritmaları, farklı türde problemler için daha uygundur.

Eğitim: Makine öğrenimi modelleri, eğitim verileri kullanılarak eğitilir. Eğitim verileri, algoritmanın kalıpları öğrenmesi için kullanılır.

Test: Makine öğrenimi modelleri, test verileri kullanılarak test edilir. Test verileri, modelin genel performansını değerlendirmek için kullanılır.

Veri seti: Bir deneyden elde edilen tek bir gözlem olarak düşünülebilecek bir dizi veri noktasından veya örneğinden oluşur. Her veri noktası, genellikle sabit sayıda özelliğe sahiptir. Bu özellikler, uzunluk, zaman, konsantrasyon ve gen ifade düzeyi gibi değişkenleri içerebilir.

Makine öğrenimi görevi, bir makine öğrenimi modelinin gerçekleştirilmesi gereken nesnel bir hedeftir. Bir model, herhangi bir sayıda giriş ve çıkış özelliğine sahip olabilir. Özellikler, sürekli sayısal değerler veya ayrık kategorik değerler olabilir. Sık kullanılan kategorik özellikler, iki değere sahip olanlardır: doğru(1) veya yanlış(0)(137).

Denetimli öğrenmede, bilgisayara öğrenme hedefi ve elde edilmesi istenen sonuç ölçütleri ile ilgili özellikler sağlanır. Bu özellikler, hasta demografik bilgileri ve risk faktörleri gibi girdi özellikleri ve teşhisler veya klinik olaylar gibi çıktı özellikleri olabilir. Veri setlerinde önceki örneklerden girdi değişkenlerini kullanarak çıktı değişkenlerini türetme işlemi, istatistikte yaygın olarak kullanılan bir kavram olan regresyon analizini ifade eder. Denetimli öğrenmede, fark tahmin algoritmasını

aşamalı olarak artırmayı öğrenerek tahminin doğruluğunda potansiyel gelişme sağlanabilir. Denetimli öğrenmede, daha fazla değişken ve karmaşık doğrusal olmayan ilişkilerle daha karmaşık modeller oluşturulabilir. Bu nedenle, denetimli öğrenme tekniklerinin sınıflandırma için daha uygun olduğu düşünülmektedir. Bilinen değerlere sahip eğitim seti örneklerine dayalı olarak, bir hedef değişken için sürekli değerleri tahmin etmek için bir model oluşturulur. Bu model, yeni bir gözlemin kategorilerini belirlemek için de kullanılabilir. Tıpta, teşhis ve prognoz gibi klinik problemlerde yaygın olarak uygulanır. Teşhis için, algoritmanın eğitimi, bir eğitim veri setinde hastalık varlığı veya yokluğu gibi istenen sonuç değişkenlerine sahip veriler kullanılarak yapılır. Ardından, model ayrı bir test veri setinde doğrulanır(143).

Denetimsiz öğrenmede, bilgisayara etiketlenmemiş veri kayıtları verilir ve bu kayıtlarda bulunan gizli kalıplar tespit edilir. Denetimsiz öğrenmede, bir çıktı tahmin edilmez. Bunun yerine, verilerde doğal olarak oluşan kalıplar veya gruplamalar tespit edilmeye çalışılır. Bu kalıplar, araştırmacılar tarafından tasarlanmamış olabilecek hem yanıtlar hem de sorulara yol açabilir. Teknik olarak, denetimsiz öğrenme daha çok kümeleme ve boyutluluk azaltma ile ilgilenir. Tıpta, en yaygın hastalıkların patofizyolojisindeki heterojenlik nedeniyle, hastalıkların patofizyolojik mekanizmalara göre yeniden tanımlanmasına yönelik ilgi artmaktadır. Yeni tanımlamalar, yeni tedavi yollarına yol açabilir(144).

Kümeleme, verilerdeki benzerlikleri temel alarak verileri gruplara ayırma işlemidir. Algoritmaya veriler sağlanır ve bu veriler analiz edilir. Analiz sonucunda, verilerdeki benzerlikler belirlenir ve bu benzerliklere göre veriler gruplara ayrılır. Verilerin karmaşıklığı ve hastaların heterojenliği nedeniyle, grupları belirlemek zor olabilir. Kümeleme ile bu grupları açıklama yeteneği, daha hedefli teşhis, tedavi ve prognoza olanak tanır. (143).

Yarı denetimli öğrenme; hem tanımlı hem de tanımlanmamış verileri kullanarak örüntü tanıma yeteneklerini geliştiren denetimli ve denetimsiz makine öğreniminin bir karışımıdır. Tıbbi açıdan bakıldığında, yarı denetimli öğrenme önemlidir, çünkü tıbbi verilerin karmaşıklığı ve çokluğu göz önüne alındığında, hasta kayıtları gibi bilgilere sınıf belirleme yapmak zaman alıcı ve maliyetli olabilir(145).

Makine öğrenimi, girdi verilerini alarak, bilgisayar analizi uygulayarak çıktı değerlerini tahmin etmek, veriler içindeki kalıpları ve eğilimleri belirlemek ve önceki deneyimlerden öğrenerek algoritmalar oluşturma sürecidir. Makine öğrenme algoritmaları, tahmin amaçlı modeller oluşturmak için hem kategorik hem de sayısal değişkenleri doğrusal veya doğrusal olmayan bir ilişkiyle birleştirerek daha doğru sonuçlar elde edebilir. Bu nedenle, günümüzde çeşitli makine öğrenimi algoritmaları geliştirilmiştir. Makine öğrenimi algoritmaları, öğrenme sürecinde veri girişinin artmasıyla beraber etkinleştirilir, tahminler elde edilir ve sonuçlar iyileştirilir. Makine öğrenimi algoritmalarıyla, ortaya çıkan tahminler istenildiği gibi olmuyorsa, istenilen sonuç elde edilinceye kadar pek çok defa algoritmalar tekrardan eğitilebilir. Bu algoritmaların devamlı kendi kendini eğitmesi sonucunda, zamanla algoritmanın doğruluğu artar ve en ideal yanıt ortaya çıkar. Algoritmalar, öğrenme aşamalarını tamamladıktan sonra, öğrendikleri bilgilerle farklı veri gruplarındaki benzer sorunları çözebilmek için kullanılırlar(145).

Anormallik tespiti, makine öğrenimi algoritmasının verilerdeki olağandışı kalıpları aramak için kullandığı bir süreçtir. Bu süreç önemlidir, çünkü ortalama klinik yürüğe uymayan ve belki de daha fazla araştırma, tedavide değişiklik veya tıbbi hatanın dikkate alınmasını gerektiren hastaları bulmaya yardımcı olur. Bu algoritma, teşhislerin veya sonuçların bilindiği bir dizi hasta veri seti üzerinde eğitilir. Yeni hasta vakalarına uygulandığında, bunlardan biri standart hasta modeline uymadığında uyarı verir(143).

Makine öğrenimi modelleri, tıpta bulunan büyük, karmaşık ve farklı verilerle başarılı bir şekilde başa çıkabilmektedir. Bu, makine öğreniminin biyomedikal araştırma, kişiselleştirilmiş tıp ve bilgisayar destekli teşhis gibi alanlarda küresel sağlık hizmetlerini iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, makine öğrenimi hala birçok tıp uzmanı için uzak bir kavramdır. Bu durum, tıp alanında makine öğreniminin bir araştırma aracı olarak kullanımının keşfedilmemiş bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Makine öğrenimi, kişiselleştirilmiş tıp için önemli bir araçtır. Büyük veri setleri ve tahmine dayalı modeller kullanarak, klinisyenler hastalarını daha güvenli bir şekilde teşhis edebilir, tedavi edebilir ve prognoz edebilir. Kişiselleştirilmiş tıp, her hastanın genetik, çevresel ve yaşam tarzı gibi benzersiz faktörlerine göre tedaviyi uyarmayı amaçlar. Makine öğrenimi, bu faktörleri belirlemek ve tedaviyi bireyselleştirmek için kullanılabilir(143).

2.2.3.Makine Öğrenimi Modellerinin Tıp Alanında Kullanımı

Makine öğrenimi modelleri, günümüzde tıp alanında teşhis, tedavi, takip ve prognoz değerlendirme gibi çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Aşağıda, bu modellerin kullanıldığı bazı örnek çalışmalardan bahsedilmektedir.

D vitamini eksikliğini tahmin etmek için makine öğrenimi kullanılan bir çalışmada, 50-84 yaş arası, %58'i erkek olan 5106 kişiyi kapsamaktadır. Çalışmanın sonucunda, geleneksel modellere kıyasla makine öğrenimi modellerinin, 25(OH)D <50 nmol/L'yi benzer doğrulukla tahmin ettiği, ancak ciddi D vitamini eksikliğini (25(OH)D <25 nmol/L) daha yüksek doğrulukla tahmin ettiği görülmüştür. Makine öğrenimi modellerindeki özellikler lasso yöntemi ile belirlenip daha yüksek tahmin oranları belirlenmiştir. D vitamini eksikliği açısından örnek olabilecek bir çalışma olduğu düşünülmüştür(146).

Yapılan bir çalışmada, yoğun bakımda septik şok hastalarında vazopresör ihtiyacının, bakılan çok sayıda klinik değişkenle makine öğrenimi yöntemleriyle tahmin edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada yoğun bakımda takip edilmiş pnömoni ve pankreatit hastaları iki veri setini oluşturmaktadır. Vazopresör olarak fenilefrin, norepinefrin ve dobutamin belirlenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, vital bulguları ve mekanik ventilatör durumları makine öğrenimi modelleri için kriter olarak belirlenmiştir. Makine öğrenimi modelleri kullanıldığında, hastaya özel farklı kriterlerle çalışma yapılabilir. Bu kriterler, hastanın klinik özelliklerine, mevcut tedavi seçeneklerine ve uygulama koşullarına göre belirlenebilir. Farklı kriterlere göre en iyi sınıflandırıcı seçilerek sonuca ulaşılmaktadır. Bu sınıflandırıcı, hastanın vazopresör ihtiyacını en doğru şekilde tahmin eden bulanık model (AUC'si %85)sınıflandırıcıdır (147).

Ocak 2018 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında yayınlanan HT ile ilgili toplam 21 makale, makine öğrenimi algoritmaları kullanılarak sistematik bir şekilde tarayarak belirlendi. Çalışmanın temel amacı, HT'yi tahmin etmek için makine öğrenimi algoritmalarının kullanımına ilişkin literatüre yönelik yeni bir görüş bildirmektir. Makine öğrenimi algoritmaları, ilk literatür taramasından sonra makaleleri verimli bir şekilde seçerek manuel inceleme sürecini önemli ölçüde azalttı. Bu durum, araştırmacıların daha fazla makaleyi daha kısa sürede incelemesine olanak sağladı. Çalışma, makine öğrenimi algoritmalarının HT tahmin etmek için etkili bir araç olabileceğini gösterdi(148).

Hiperkolesterolemi ile ilgili bir çalışmada, hiperkolesterolemi gelişme riskini tahmin etmek için çeşitli risk faktörlerine göre makine öğrenimi modelleri değerlendirilmiştir. Bu risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, yaşam tarzı ve tıbbi geçmiş yer almaktadır. Makine öğrenimi modelleri, bu risk faktörlerini kullanarak, hiperkolesterolemi gelişme riski olan kişileri belirlemeye çalışmıştır. Bu kişilerin erken teşhis ve tedavisi, hiperkolesterolemi nedenli kardiyovasküler ölüm

riski gibi sonuçların azaltılmasına yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmanın bulguları, makine öğreniminin hiperkolesterolemi geliştirme riskini tahmin etmek için etkili bir araç olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, hiperkolesterolemi nedeni kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için erken teşhis ve tedavinin önemini vurgulamaktadır (149).

Akciğer kanseri immünoterapisinde makine öğrenimi, kanser hastalarında immünoterapinin faydalarını ve yan etkilerini tahmin etmek için kullanılabilecek güçlü bir araçtır. Makine öğrenimi modelleri, kanser hastalarında programlanmış ölüm-ligandı 1 (PD-L1), tümör mutasyon yükü (TMB) ve tümör mikroçevresinin (TME) ekspresyon seviyelerini radyoloji, patoloji, genomik ve proteomik verilerle birleştirerek oluşturulmaktadır. Bu modeller, kanser hastalarında immünoterapinin etkinliğini ve toksisitesini daha iyi tahmin etmeye yardımcı olabilir. Gelecekte dijital biyopsinin, geleneksel yöntemlere göre daha çok kanser hastasına yarar sağlayabileceğine inanılmaktadır(150).

Kazakistan'da 2014 Aralık'tan 2019'a kadar DM tanısı almış 472.950 hastanın klinik verilerini kullanarak, makine öğrenimi yoluyla bir yıllık DM kaynaklı mortalite riskini tahmin eden bir çalışma yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları, yaş, DM süresi, HT ve cinsiyetin bir yıllık mortalite riskini tahmin etmede en önemli dört özellik olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, makine öğreniminin DM hastalarında mortalite riskini tahmin etmek için kullanılabileceğini ve bu riski azaltmak için erken tanı ve tedavinin önemini göstermektedir(151).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

“Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Başvuran Hastaların Klinik Özellikleri ve Diğer Laboratuvar Parametreleriyle Serum 25-OH Vitamin D Düzeyinin Yapay Zekâ ile Tahmin Edilmesi” başlıklı 2023-33 numaralı projemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 2023/05-04 nolu kararla etik kurul onayı aldı.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversite Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde, Ocak 2022 ile Ocak 2023 arasında 3100 hasta incelendi. 18 yaş üstü ve 85 yaş altındaki 2252 hasta, klinik ve laboratuvar kayıtları dikkate alınarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza, 18 yaş altı ve 85 yaş üstü bireyler, yetersiz dosya bilgilerine sahip olanlar, şiddetli böbrek yetmezliği (GFR 30'nun altında), diyaliz veya böbrek nakli geçirmiş olanlar, bilinen karaciğer yetmezliği, çeşitli gastrointestinal bozukluklar (Çölyak hastalığı, crohn hastalığı, ülseratif kolit, bariatrik cerrahi veya gastrointestinal cerrahi sonrası stoma), bilinen primer hipo/hiperparatiroidizm, son 2 yıl içinde kemik kanseri/metastazları, hamilelik veya emzirme dönemi, devam eden antiepileptik veya antiretroviral tedavi, devam eden uzun süreli glukokortikoid tedavisi (> 3 ay) alanlar, son 3 ay içinde tek dozda en az 80.000 IU D vitamini almış olanlar dahil edilmedi(139). Ayrıca, D vitamini takviyesi kullanımı bilinmeyen hastalar, tiroid ve paratiroid cerrahisi geçirmiş olanlar, tiroid maligniteleri, kolon adenokarsinomu, mide adenokarsinomu, meme karsinomu, Down sendromu, Asperger sendromu, Turner sendromu, polikistik böbrek hastalığı, hipofiz yetmezliği ve immün yetmezliği olanlar da çalışmamızdan çıkarıldı.

Çalışmamızdaki hasta grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri, analizlerin temelini oluşturmak üzere kapsamlı bir şekilde değerlendirildi. Bu değerlendirmeler arasında yaş, cinsiyet, D vitamini takviyesi kullanım durumu, kilo, boy, BKİ, 25(OH) D vitamini düzeyi, açlık kan şekeri, lipid profil (LDL, HDL, TG, Total Kolesterol), ALT, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, magnezyum, fosfor, ürik asit, parathormon, hemogram parametreleri (HGB), MVC, MPV, LYM, NEU, PLT), kreatinin ve GFR değerleri yer almaktadır. GFR değerleri, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) denklemine göre hesaplanmıştır.

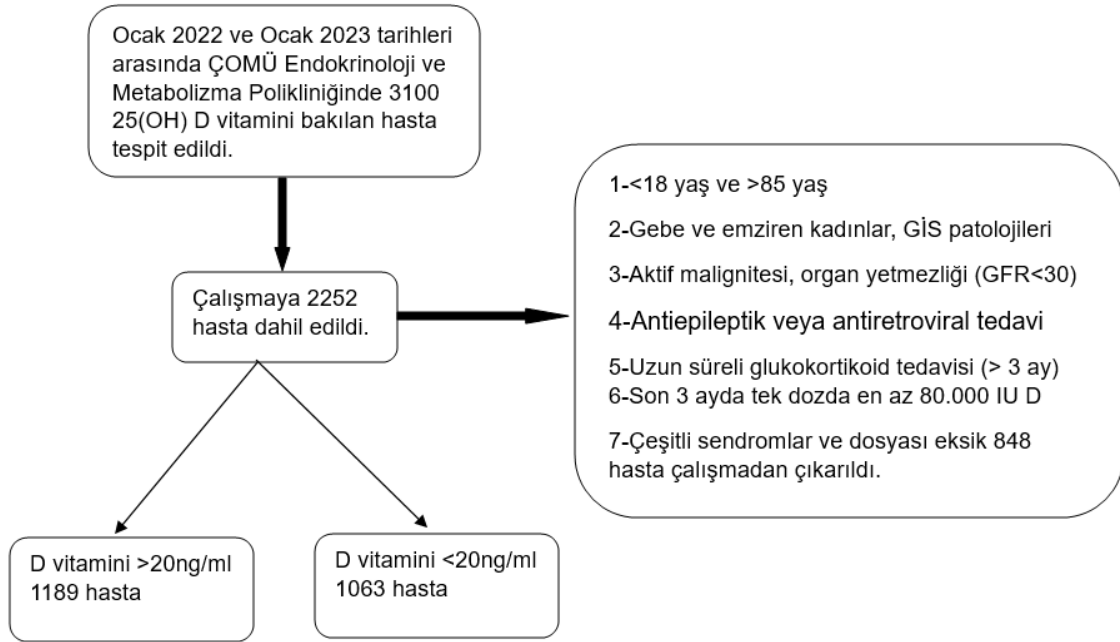
Çalışmamızda, 25(OH) D vitamini ölçümü için kullanılan yöntem, kemilüminesan immün analiz (CLIA) tekniğidir. D vitamini yetersizliğinin değerlendirilmesi için güvenilir ve doğrulanmış yöntemler arasında CLIA, radyoimmünoanaliz, HPLC ve enzime bağlı immünosorbent analizleri (ELISA) bulunmaktadır. Bu yöntemler, özellikle hormonlar, tümör belirteçleri, vitaminler, antikorlar ve diğer biyokimyasal maddelerin ölçümünde geniş bir uygulama alanına sahiptir(152).

D vitamini ölçüm birimi genellikle nanogram/mililitre (ng/ml) veya nanomol/litre (nmol/L) olarak belirlenir. Çalışmamızdaki 25(OH) D vitamini ölçüm birimi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nın tercih ettiği nanogram/mililitre (ng/ml) olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda, son üç ay içerisinde günlük 1000 IU ve üzerinde D vitamini kullanan hastalar D vitamini takviyesi almış kabul edildi(153). D vitamini takviye bilgilerine, hastaların reçete bilgilerinden ulaşıldı. D vitamini takviyeleri ampul, kapsül veya damla şeklinde ayrı bir şekilde sınıflandırılmadı. Ayrıca, D vitamini yükleme ve

idame tedavisi arasında ayırım yapılmadı; takviye ile ilgili olarak sadece günlük doz sınırı belirlendi.

Tablo-1.Çalışma Diyagramı



Çalışmamızdaki 2252 hasta, D vitamini düzeylerine göre iki farklı kategoride gruplandırıldı. İlk gruplama yaklaşımında, hastalar D vitamini düzeyi 20 ng/ml sınırına göre iki ana kategoriye ayrıldı; D vitamini düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olan 1189 hasta (%53) ve D vitamini düzeyi 20 ng/ml'den düşük olan 1063 hasta (%47) olarak sınıflandırıldı. Diğer gruplama yönteminde ise hastalar, D vitamini TEMD önerilerine göre üç ayrı kategoriye ayrılmıştır. Bu kategoriler şunlardır: D vitamini eksikliği (D vitamini düzeyi 10 ng/ml'den az) olan 270 hasta (%12), D vitamini yetersizliği (D vitamini düzeyi 19.9-10 ng/ml arası) olan 793 hasta (%35.2) ve D vitamini yeterliliği (D vitamini düzeyi 20 ng/ml'den fazla) olan 1189 hasta (%52.8).

3.1 İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenlerin gösteriminde sayı (%), numerik değişkenlerin gösteriminde ortanca ve 25.-75. çeyrekler arası genişlik (IQR) kullanıldı. İstatistiksel analizlerde, öncelikle verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uymadığı durumlarda, 2 grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı şekilde, 3 grup arasındaki karşılaştırmalarda ise Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. Kruskal Wallis varyans analizi testinin post hoc değerlendirmesinde Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmada Ki-Kare analizi yöntemi tercih edildi.

D vitamini seviyesi ile ilişkili faktörler lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Bağımlı değişken olarak D vitamini düzeyi kullanılmıştır. Bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet, D vitamini takviyesi kullanıp/kullanmadığı, kilo, boy, BKM, açlık kan şekeri, lipidler (LDL, HDL, TG, Total Kolesterol), ALT, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, magnezyum, fosfor, ürik asit, PTH, hemogram parametreleri (HGB, MVC, MPV, LYM, NEU, PLT), kreatinin, GFR, aylar ve mevsimlerdir. Lojistik regresyon analizinde Backward Conditional yöntemi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bu araştırmanın verilerinin klasik istatistiksel analizleri Jamovi (Versiyon 2.3) ile yapılmıştır (<https://www.jamovi.org>).

3.2 Makine Öğrenim Modeli

Modelleri oluşturmak ve karşılaştırmak için Python'daki PyCaret 3.0 ML kütüphanesi kullanıldı (<https://pycaret.gitbook.io> (4 Eylül 2023'te erişildi)). Eksik veri satırları çıkarıldıktan sonra 10 kat çapraz doğrulama kullanılarak modeller oluşturuldu. %70 eğitim %30 test seti olarak analizler yapıldı. Modelin sağlamlığının değerlendirilmesi, bir veri alt kümesi üzerinde sıkı bir eğitimi ve ardından görünmeyen bir veri kümesi üzerinde test yapılmasını içeriyordu. Bu yaklaşım, modelin farklı koşullar altında performans gösterme yeteneğinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini ve doğrulanmasını sağlamıştır. Numpy, Pandas ve Scikit-learn'i de içeren PyCaret, veri ön işleme, özellik mühendisliği ve model seçimi gibi görevleri otomatikleştirerek model geliştirme ve değerlendirme sürecini kolaylaştırır(154).

Çalışmamızda on altı ayrı makine öğrenimi modeli kullanılmıştır. Bu modeller;

- Catboost Sınıflandırıcısı (CatBoost)
- Naive Bayes (NB)
- Lojistik Regresyon (LR)
- Karar Ağacı (DT)
- Rastgele Orman (RF)
- İkinci Derece Diskriminant Analizi (QDA)
- Uyarlanabilir Güçlendirme (AdaBoost)
- Gradyan Arttırma Sınıflandırıcı (GBC)
- Doğrusal Diskriminant Analizi (LDA)
- Ekstra Ağaçlar Sınıflandırıcı (ET)
- Aşırı Gradyan Arttırma (XGBoost)
- Hafif Gradyan Arttırma Makinesi (LightGBM)
- K-En Yakın Komşular (KNN)
- Kukla Sınıflandırıcı (Dummy)
- Doğrusal Çekirdek SVM
- Sırt Sınıflandırıcı (Ridge)

CatBoost Sınıflandırıcısı, 'kategorik ve boosting (arttırma)' kelimelerinden oluşmaktadır. Catboost, Gradyan Arttırılmış Karar Ağaçları (GBDT) algoritmasına dayanan bir makine öğrenimi algoritmasıdır ve bu ailenin tekniklerini kullanmaktadır. Karar Ağacı temeline dayanan Catboost kategorik ve heterojen veriler için uygun bir makine öğrenim modelidir. Catboost, açık kaynaklı bir projedir ve Python başta olmak üzere birçok programlama dilini kullanır. Catboost, eğitim sonrasında optimize edilmiş bir tahmin algoritması sayesinde hızlı ve etkili tahminler yapabilme özelliğine sahiptir. Catboost genellikle sınıflandırma ve regresyon görevleri için uygun bir makine öğrenim modelidir. Kategorik verileri daha iyi işleyebilme özelliğine sahiptir. Kategorik değişkenleri daha iyi işlemesi nedeniyle veri hazırlama süreci kısalmış ve model performansı artar. Özellikle kategorik değişkenlerin fazla olduğu veri setlerinde güçlü performans sergilemektedir(155).

Naive Bayes, Bayes teoremine dayanan bir sınıflandırma tekniğidir. Bu teorem 1812 yılında Thomas Bayes tarafından bulunmuştur. Bayes teoremi, bir olayın olasılığını, o olayla ilgili koşulların önceden bilinmesine bağlı olarak hesaplayan bir formüldür. Naive Bayes sınıflandırıcısı, bir sınıftaki özelliklerin birbirinden bağımsız olduğunu varsaymaktadır. Bununla birlikte, o sınıf için özellikler kendi aralarında karşılıklı bağımlı olabilir. Bayes analizinde, son sınıflandırıcı, önceki olasılık ve olasılık değeri olmak üzere iki bilgi kaynağının birleşiminden üretilir. Bu iki tür bilgiyi birleştirmek için çarpma işlemi kullanılır ve çarpım arka olasılık olarak tanımlanır(156).

Lojistik Regresyon, denetimli sınıflandırma için güçlü ve eski bir yöntemdir. Lojistik regresyon bir ikili bağımlı değişkenin bir veya daha fazla bağımsız değişkenle arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için en uygun doğrusal modelin katsayılarını bulan istatistiksel bir modeldir. Genellikle bir olayın meydana gelip gelmediğini temsil eden dikotom veya ikili (örn; evet/hayır; canlı/ölü) bir değişkeni modelleyebilir. Lojistik Regresyon bir olasılık modeli olduğu için sonuç 0 ile 1 arasındadır(156).

Karar ağaçları, makine öğreniminin en eski ve en başarılı algoritmalarından biridir. Karar ağaçları, karar mantığı modelleri oluşturmak için kullanılır. Karar ağacı bir amaca ulaşmak için kullanılan kararların (düğümler) ve bunların olası sonuçlarının (yapraklar veya dallar) yapılandırılmış bir grafiği veya akış şemasıdır. Karar ağacının yorumlanması kolay ve öğrenmesinin hızlı olması nedeniyle, karar ağacı çok sayıda tıbbi teşhiste kullanılabilecek bir modeldir(157).

Rastgele orman, birçok karar ağacından oluşan bir topluluk sınıflandırıcısıdır. Her ağaç, olası sonuçları gösteren bir analiz diyagramıdır. Orman, küresel sınıflandırma için en çok oyu alan sınıflandırmayı (ayrık sınıflandırma sonucu için) veya ormandaki tüm ağaçların ortalamasını (sayısal sınıflandırma sonucu için) seçer. Bu, tek bir karar ağacındaki varyansı azaltır çünkü birçok farklı karar ağacı sonucunu dikkate alır(156).

İkinci Derece Diskriminant Analizi (QDA), özellikle sınıflandırma sorunlarında kullanılan bir makine öğrenimi modelidir. QDA, veri setindeki farklı sınıflar arasındaki ayrımı belirleyebilmek için kullanılmaktadır. Her sınıf için verilerin koşullu dağılımının basit olasılıksal modellerle modellenmesi ile elde edilebilmektedir. Özellikle, QDA veri dağılımını çok değişkenli Gauss (normal) dağılımı olarak modellemektedir(158).

Uyarlanabilir Güçlendirme (AdaBoost), sınıflandırıcı veya regresörlerin bir kombinasyonunu kullanarak bir problemi çözen denetimli bir makine öğrenimi algoritmasıdır. Bu algoritmada, her sınıflandırıcı veya regresör, önceki sınıflandırıcı veya regresörün hatalarını telafi etmek için eğitilir. Bu, her sınıflandırıcı veya regresörün, problemin farklı yönlerini öğrenmesine ve daha doğru bir sonuç üretmesine olanak tanır(159).

Gradyan Arttırma Sınıflandırıcısı (GBC), tek bir karar ağacının hatalarını düzeltmek için bir dizi karar ağacını birleştirerek çalışır. GBC, her adımda önceki adımdaki hatayı düzeltmeye çalışır. Yani, modelin önceki tahminlerinden kaynaklanan hataları öğrenerek, bir sonraki adımda bu hataları minimize etmeye yönelik yeni bir öğrenici ekler. GBC, farklı karar ağaçlarının tahminlerini birleştirerek çalışmaktadır bu da varyansı azaltmaya ve daha doğru tahminler üretmeye yardımcı olmaktadır(160).

Doğrusal Diskriminant Analizi (LDA), özellikle sınıflandırma problemleri için kullanılan makine öğrenimi modelidir. Temel amacı, veri setindeki farklı sınıflar arasındaki ayrımı en üst düzeye çıkarmaktır. LDA, sınıfları birbirinden ayırmak için kullanılmasının yanı sıra, boyut azaltma işlemi için de kullanılabilir bu özelliği sayesinde uzaydaki karmaşıklığı da azaltabilmektedir(161).

Ekstra Ağaçlar Sınıflandırıcısı (ET), sınıflandırma görevleri için kullanılan bir topluluk öğrenme algoritmasıdır. Rastgele orman sınıflandırıcısının bir varyasyonudur. Ekstra ağaçlar sınıflandırıcısı, her bir ağaç için farklı bir veri kümesi kullanarak eğitilir. Bu, her ağacın farklı bir hata kümesine sahip olmasına ve daha iyi genelleştirilmiş performans sağlamaya yardımcı olur(162).

Aşırı Gradyan Arttırma (XGBoost), denetimli makine öğrenimi algoritmalarından Gradyan Boosting 'in (GB) daha gelişmiş versiyonudur. Bu algorithmada çok sayıda sınıflandırıcı veya regresör bir problem hakkında tahminde bulunur ve tahmin sonuçlarının birleşimiyle problemin nihai sonucu ortaya çıkar. GB ile karşılaştırma yapıldığında daha gelişmiş düzenleme olması nedeniyle genelleme özelliği daha iyi bulunmaktadır. XGBoost, sınıflandırma ve regresyon problemlerini tahmin etmek amacıyla kullanılır(163).

Hafif Gradyan Artırma Makinesi (LightGBM), gradyan arttırma temelli bir topluluk algoritma modelidir. LightGBM'nin en önemli avantajı, çoğu durumda daha iyi performans gösteren bir model üretmesine olanak tanıyan eğitim sürecini hızlandırma yeteneğidir. LightGBM, sınıflandırma ve regresyon dahil olmak üzere çeşitli makine öğrenimi görevlerinde üstün performans göstermiştir. Bu, algoritmanın güçlü bir sınıflandırıcı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir(164).

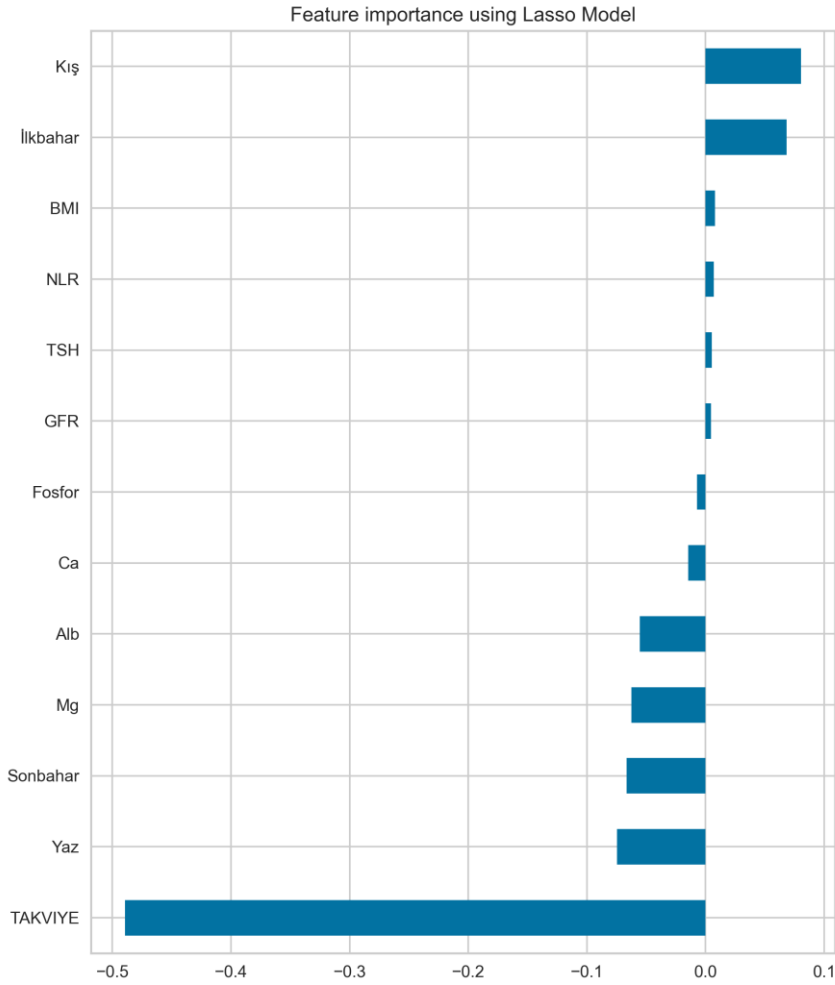
K-En Yakın Komşular Komşu (KNN), eğitim verilerindeki benzerlikleri kullanarak yeni verileri tahmin eden basit denetimli bir makine öğrenimi algoritmasıdır. KNN, parametrik olmayan bir algoritmadır, yani eğitim verilerinin dağılımı hakkında hiçbir varsayım yapmaz. Ayrıca öğrenme aşaması yoktur çünkü önceki deneyimlerden öğrenme yeteneğine sahip değildir. Buradaki temel amaç bir örneğin çevresindeki k-en yakın komşusunu inceleyerek sınıflandırma veya regresyon yapmaktır. Sınıflandırma için, KNN algoritması, tahmin edilecek veri noktasına en yakın K eğitim verisi noktasının sınıflarını alır ve bu sınıfların çoğunluğunu tahmin edilen veri noktasının sınıfı olarak kullanır. Regresyon için, KNN algoritması, tahmin edilecek veri noktasına en yakın K eğitim verisi noktasının değerlerini alır ve bu değerlerin ortalamasını tahmin edilen veri noktasının değeri olarak kullanır(159).

Kukla Sınıflandırıcı (Dummy), genellikle daha gelişmiş sınıflandırıcıların performansını değerlendirmek için başvuru temel bir sınıflandırma modelidir. Dummy, eğitim verilerinde en sık görülen sınıfı tahmin eder veya sınıf dağılımına göre rastgele bir sınıf seçer. Bu, daha karmaşık bir sınıflandırıcının Dummy'den daha iyi performans gösterip göstermediğini belirlemek için bir temel sağlar. Dummy, sınıf dağılımının dengesiz olduğu veya bir sınıflandırıcının performansının basit bir temel ile karşılaştırılması gerektiği durumlarda faydalıdır(165).

Doğrusal Çekirdek SVM, sınıflandırma ve regresyon problemleri için kullanılan güçlü bir makine öğrenimi algoritmasıdır. Destek Vektör Makineleri (SVM), doğrusal veya doğrusal olmayan verileri gruplandırmak için kullanılan bir makine öğrenmesi algoritmasıdır. Bu algorithmada, sınıflar bir sınırla, yani bir çizgi veya çok boyutlu hiper düzlemle ayrılır. Optimizasyon, sınıfların en geniş sınır ayrımı oluşturmalarını sağlar. SVM, LR' den genellikle daha iyi performans gösterir, ancak modelin hesaplama karmaşıklığı nedeniyle model geliştirme için uzun eğitim süreleri gerektirebilir. Doğrusal çekirdek veri noktalarını doğrusal bir şekilde sınıflandırmak için kullanılır. Doğrusal Çekirdek SVM, özellikle özellik sayısı yüksek olan veri setleriyle başa çıkmak ve doğrusal sınıflandırma problemlerini çözmek için etkilidir(156).

Sırt Sınıflandırıcı (Ridge), giriş verilerini birden fazla sınıfa sınıflandırmak amacıyla ridge regresyonunu temel alan bir doğrusal sınıflandırma algoritmasıdır. Bu algoritma, doğrusal bir karar sınırı oluşturarak farklı sınıfları birbirinden ayırmak için özelliklerin kare ağırlıklarının toplamını en aza indirir. Modelin eğitim verilerine aşırı uyum sağlamasını önlemek adına, amaç fonksiyonuna sırt cezası adı verilen düzenleme parametresi eklenir. Sırt sınıflandırıcı, özellikle yüksek boyutlu veri kümeleriyle başa çıkarken etkili olan bir LR türüdür. Bu özellikleri sayesinde, Ridge, yüksek boyutlu veri setleri üzerinde güvenilir sonuçlar elde etmek için tercih edilen bir algoritma haline gelmiştir(166).

Çalışmamızda makine öğrenim yöntem performansları karşılaştırıldı. Performans metriklerine göre en iyi ML modeli için özellikler, en az mutlak büzülme ve seçim operatörü (Lasso) yöntemi kullanılarak seçilmiştir. Lasso yöntemi sonrası D vitamini takviye kullanıp/kullanmadığı, yaz, sonbahar, kış, ilkbahar ve laboratuvaradan GFR, BKL, TSH, albumin, magnezyum, kalsiyum, fosfor, nötrofil/lenfosit oranı parametreleri seçilmiştir.



Şekil-10. D Vitamini <20 ng/ml için Lasso Model Kullanımı ile Özellik Seçimi

* Takviye: D vitamini takviye kullanıp/kullanmadığı, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, BMI: Beden kitle indeksi, TSH: Tiroid stimulan hormon, Alb: albümin, Mg: magnezyum, Ca: kalsiyum, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı

Tablo-2. Lasso Yöntemi ile Seçilen Parametrelerin Tek değişkenli D Vitamini <20 ng/ml Açısından Lojistik Regresyon Sonuçları

Değişken	Lojistik Regresyon Katsayısı	OR	p	R ²	AUC
Takviye	-3.214	0.040	0.000	0.205	0.718
GFR	0.025	1.025	0.000	0.032	0.623
Kış	0.652	1.919	0.000	0.014	0.561
Sonbahar	-0.781	0.458	0.000	0.016	0.559
BKI	0.040	1.040	0.000	0.010	0.558
TSH	0.048	1.049	0.001	0.007	0.546
Yaz	-0.443	0.642	0.000	0.007	0.545
Alb	-0.546	0.579	0.000	0.006	0.543
İlkbahar	0.445	1.560	0.000	0.007	0.543
Mg	-0.804	0.448	0.000	0.005	0.536
Ca	-0.207	0.813	0.032	0.002	0.529
NLR	0.082	1.086	0.073	0.001	0.523
P	-0.128	0.880	0.086	0.001	0.513

*OR: Odds Ratio, AUC: Area Under Curve

3.3.Performans Metrikleri

Modellerin puanları, tahmin vakalarındaki performanslarını değerlendirmek için karşılaştırıldı. İkili model değerlendirmesi (vakalar ve vaka olmayanlar) sensitivite (TP/ TP+FP) ve spesifite (TN/ TN+FP) açısından performans istatistiklerine dayanıyordu. Burada TP, FP, TN ve FN sırasıyla gerçek pozitiflerin, yanlış pozitiflerin, doğru negatiflerin ve yanlış negatiflerin sayılarını temsil etmektedir. Yanlış pozitif, bir vaka olduğu tahmin edilen ancak aslında bir vaka olmayan bir gözlem olacaktır. Bir yanlış negatif benzer şekilde tanımlanabilir.

İki performans değişkeni arasındaki ilişkiyi anlamak için F1 puanı, eğri altındaki alan (AUC) ve doğruluk (Accuracy) kullanıldı. En iyi model olarak F1 puanı en yüksek olan model seçildi.

AUC, teşhis doğruluğunun genel bir özetidir. ROC eğrisi rastgele şansa karşılık geldiğinde AUC 0.5'e ve mükemmel doğruluk için 1.0'a eşittir. Nadir durumlarda, tahmini AUC <0.5 olur, bu da testin şanstan daha kötü sonuç verdiğini gösterir.

F1 puanı yanlış pozitiflerle karşılaştırıldığında gerçek hastalık tahminlerini belirlemede farklı model performansının karşılaştırılmasına izin veren hassasiyet (precision) ve duyarlılık (recall) ölçümlerinin harmonik ortalamasıdır(167).

Çalışmamızda doğruluk (Accuracy), eğri altında kalan alan (AUC) ve F-ölçümleri (F1 puanı) tüm modelin performansını verirken, sensitivite ve spesifite ise hastalığının doğru pozitif/doğru negatif değer tahminlerini vermektedir.

$$\begin{aligned} \text{precision} &= \frac{TP}{TP + FP} \\ \text{recall} &= \frac{TP}{TP + FN} \\ F1 &= \frac{2 \times \text{precision} \times \text{recall}}{\text{precision} + \text{recall}} \\ \text{accuracy} &= \frac{TP + TN}{TP + FN + TN + FP} \\ \text{specificity} &= \frac{TN}{TN + FP} \end{aligned}$$

Şekil-11. Performans Metriklerinin İstatiksel Formülleri(168).

4.BULGULAR

Çalışmamızdaki 2252 hastanın %80'i kadınlardan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 46 (IQR:34-56) idi. Kadın hastaların yaşının ortanca değeri 45 (IQR: 34-55), erkek hastaların yaşının ortanca değeri ise 47.5 (IQR: 34-54) olarak bulundu. Hastaların kilo ortancası 74 (IQR:64-85) idi. Kadın hastaların kilo ortancası 70 (IQR:62-82), erkek hastaların kilo ortancası ise 83 (IQR:75-94) olarak bulundu. Hastaların boy ortancası 165 (IQR:160-170) idi. Kadın hastaların boy ortancası 162 (IQR:158-167), erkek hastaların boy ortancası ise 175 (IQR:170-180) olarak bulundu. BKİ ortancası 26.8 (IQR:23.9-31) idi. Kadınların BKİ ortancası 26.7 (IQR:23.5-31.2), erkeklerin ise BKİ ortancası 27 (IQR:24.7-30.3) olarak bulundu. Serum D vitamini düzeyi ortancası 20.2 ng/ml (IQR:13.8-28) idi. D vitamini düzeyine göre iki farklı şekilde gruplandırma yapıldı. İlk gruplama yöntemi D vitamini >20 ng/ml 1189 (%53) hasta ve D vitamini <20 ng/ml 1063 (%47) hasta şeklinde tespit edildi. Diğer gruplama yöntemi ise D vitamini TEMD önerilerine göre üç kategoriye ayrıldı; D vitamini eksikliği (D vitamini düzeyi 10 ng/ml'den düşük) olan 270 hasta (%12), D vitamini yetersizliği (D vitamini düzeyi 19.9-10 ng/ml arası) olan 793 hasta (%35.2) ve D vitamini yeterliliği (D vitamini düzeyi 20 ng/ml'den yüksek) olan 1189 hasta (%52.8) şeklindedir. Hastaların D vitamini takviye durumu değerlendirildiğinde, %26.4'ünün (595) D vitamini takviyesi aldığı, %73.6'sının (1657) ise D vitamini takviyesi almadığı görüldü. Çalışma grubu incelendiğinde, D vitamini düzeyine en fazla yaz mevsiminde (%29.1), en az sonbahar mevsiminde (%19.3) değerlendirme yapılmıştır. Çalışma grubu hastaların sayısı aylara göre incelendiğinde, en fazla haziran ayında (%13), en az Kasım ayında (%5.1) D vitamini düzeyi tetkik edildiği saptandı.

Tablo-3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	1802	80
Erkek	450	20
Yaş(yıl)	46±13.2	
Kilo(kg)	74±17.5	
Boy(cm)	165±8.35	
BKI (kg/m²)	26.8±6.09	
D Vitamini	20.2±11.7	
D Vitamini		
D Vitamini >20ng/ml	1189	53
D Vitamini <20ng/ml	1063	47
D vitamini Takviyesi		
Var	595	26.4
Yok	1657	73.6
Mevsim		
Kış	561	24.9
İlkbahar	601	26.7
Yaz	656	29.1
Sonbahar	434	19.3

Ay		
Ocak	193	8.6
Şubat	178	7.9
Mart	190	8.4
Nisan	187	8.3
Mayıs	224	9.9
Haziran	293	13.0
Temmuz	176	7.8
Ağustos	187	8.3
Eylül	167	7.4
Ekim	152	6.7
Kasım	115	5.1
Aralık	190	8.4

D vitamini, D vitamini düzeyi 20 ng/ml sınırına göre sınıflandırıldığında hem D vitamini >20 ng/ml hem de D vitamini <20 ng/ml olan kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından daha yüksek bulundu. Fakat cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. D vitamini <20 ng/ml olan hastaların yaş ortancası, D vitamini >20 ng/ml olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (ortanca: 43 vs. ortanca: 48, $p<0.001$). D vitamini >20 ng/ml olan hastaların kilo ortancası, D vitamini <20 ng/ml olan hastalara göre daha düşüktü (ortanca: 72 vs. ortanca: 75, $p<0.001$). D vitamini >20 ng/ml olan hastaların BkI ortancası, D vitamini <20 ng/ml olan hastalara göre daha düşüktü (ortanca: 26.4 vs. ortanca: 27.5, $p<0.001$). Çalışmamızda her iki grupta da D vitamini takviyesi almayanların sayısı, D vitamini takviyesi alanların sayısından daha yüksekti ($p<0.001$). D vitamini >20 ng/ml, yaz

mevsiminde en yüksek, kış mevsiminde ise en düşüktü. D vitamini <20 ng/ml ise kış ve ilkbaharda en yüksek, sonbahar mevsiminde ise en düşüktü ($p<0.001$). D vitamini >20 ng/ml, haziran ve ağustos aylarında en yüksek, şubat ayında en düşüktü. D vitamini <20 ng/ml ise en yüksek haziran ayında, en düşük ekim ayındaydı ($p<0.001$).

Tablo-3.2. Serum 25(OH) D Vitamini >20 ng/ml ve <20 ng/ml Seviye Durumuna Göre Hastaların Sınıflandırılması

	D Vitamini >20 ng/ml	D Vitamini <20 ng/ml	P
n (%)	1189(%53)	1063 (%47)	
Kadın cinsiyet (n, %)	935(%79)	867(%82)	0.083
Yaş(yıl)*	48 (37-57)	43 (32-54)	<0.001
Kilo(kg)*	72 (64-83)	75 (65-87)	<0.001
Boy(cm) *	165 (160-170)	165 (159-170)	0.11
BKI (kg/m²) *	26.4 (23.5-30.1)	27.5 (24.3-32.0)	<0.001
D vitamini Takviyesi			<0.001
Var (n, %)	555 (47%)	40 (3.8%)	
Yok (n, %)	634 (53%)	1023 (96%)	
Mevsim			<0.001
Kış (n, %)	228 (19%)	333 (31%)	
İlkbahar (n, %)	270 (23%)	331 (31%)	
Yaz (n, %)	398 (33%)	258 (24%)	
Sonbahar (n, %)	293 (25%)	141 (13%)	

Ay			<0.001
Ocak (n, %)	76(6.4%)	117 (11%)	
Şubat (n, %)	62 (5.2%)	114 (11%)	
Mart (n, %)	80 (6.7%)	110 (10%)	
Nisan (n, %)	92 (7.7%)	95 (8.9%)	
Mayıs (n, %)	98 (8.2%)	126 (12%)	
Haziran (n, %)	145 (12%)	148 (14%)	
Temmuz (n, %)	115 (9.7%)	61 (5.7%)	
Ağustos (n, %)	138 (12%)	49 (4.6%)	
Eylül (n, %)	121 (10%)	46 (4.3%)	
Ekim (n, %)	110 (9.3%)	42 (4.0%)	
Kasım (n, %)	64 (5.4%)	53 (5.0%)	
Aralık (n, %)	88 (7.4%)	102 (9.6%)	

*(ortanca-IQR 25-75)

D vitamini takviye alıp/almamasına göre hastalar sınıflandırıldığında hem D vitamini takviyesi alan hem de almayan hastalarda kadın cinsiyetin oranı, erkek cinsiyetin oranından daha yüksekti ($p<0.001$). D vitamini takviye alan hastaların yaş ortancası, D vitamini takviye almayanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti (ortanca: 49 vs. ortanca: 45, $p<0.001$). D vitamini takviyesi alan hastaların kilo ve BKİ ortancaları, D vitamini takviyesi almayanlara göre daha düşüktü (kilo ortanca: 70 vs. ortanca: 75, BKİ ortanca:26.2 vs. ortanca:27.1, $p<0.001$). D vitamini takviye alan hastaların boy ortancası, D vitamini takviye almayan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha düşüktü (ortanca: 163 vs. ortanca: 165, $p=0.010$). D vitamini takviye alan hastaların D vitamini ortancası, D vitamini takviye almayan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti (ortanca: 32 vs. ortanca: 17, $p<0.001$). D vitamini

takviyesi alan hastalarda, D vitamini seviyesinin 20 ng/ml üzerinde olma oranı, takviye almayan hastalara göre daha yüksektir ($p<0.001$). Sonbahar mevsiminde ve Eylül ayında takviye alan hasta sayısı en yüksek, kış mevsiminde ve şubat ayında en düşüktü. Yaz mevsiminde ve haziran ayında takviye almayan hasta sayısı en yüksek, sonbahar mevsiminde ve kasım ayında en düşüktü ($p<0.001$).

Tablo-3.3. 25(OH) D Vitamini Takviye Durumuna Göre Hastaların Sınıflandırılması

	D vitamini Takviye Var	D vitamini Takviye Yok	p
n (%)	595 (%26)	1657 (%74)	
Cinsiyet			<0.001
Kadın (n, %)	517(%87)	1285(%78)	
Erkek (n, %)	78(%13)	372(%22)	
Yaş(yıl)*	49(38-58)	45(33-55)	<0.001
Kilo(kg)*	70(62-80)	75(65-86)	<0.001
Boy(cm) *	163(160-169)	165(160-170)	0.010
BKI (kg/m²) *	26.2 (23.5- 29.7)	27.1 (24.0-31.2)	<0.001
D vitamini*	32(27-39)	17(12-23)	<0.001
D Vitamini			<0.001
D Vitamini >20 ng/ml	555 (93%)	634 (38%)	
D Vitamini<20ng/ml	40 (7%)	1023 (62%)	
Mevsim			<0.001
Kış (n, %)	121 (20%)	440 (27%)	

İlkbahar (n, %)	147 (25%)	454 (27%)	
Yaz (n, %)	162 (27%)	494 (30%)	
Sonbahar (n, %)	165 (28%)	269 (16%)	
Ay			<0.001
Ocak (n, %)	37 (6.2%)	156 (9.4%)	
Şubat (n, %)	35 (5.9%)	143 (8.6%)	
Mart (n, %)	47 (7.9%)	143 (8.6%)	
Nisan (n, %)	50 (8.4%)	137 (8.3%)	
Mayıs (n, %)	50 (8.4%)	174 (11%)	
Haziran (n, %)	65 (11%)	228 (14%)	
Temmuz (n, %)	43 (7.2%)	133 (8.0%)	
Ağustos (n, %)	54 (9.1%)	133 (8.0%)	
Eylül (n, %)	72 (12%)	95 (5.7%)	
Ekim (n, %)	57 (9.6%)	95 (5.7%)	
Kasım (n, %)	36 (6.1%)	79 (4.8%)	
Aralık (n, %)	49 (8.2%)	141 (8.5%)	

*(ortanca-IQR 25-75)

D vitamini 20 ng/ml'den yüksek grupta, serum kalsiyum, magnezyum, albümin, kreatinin, ürik asit, hemoglobin, MCV ve HDL değerleri daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Platelet düzeyi D vitamini >20 ng/ml olan grupta daha düşük bulundu ($p=0,036$). Serum sodyum değerleri iki grupta da benzer bulundu ($p=0,042$). GFR ve TSH değerleri düşük olan hastalarda D vitamini >20 ng/ml oranı yüksek bulundu($p<0.001$). C-reaktif protein (CRP) değeri D vitamini >20 ng/ml grubunda

daha düşük bulundu ($p=0.003$). D vitamini <20 ng/ml grubunda trigliserit seviyeleri daha yüksek bulundu ($p=0.022$).

Tablo-3.4. Laboratuvar Bulguları ve Serum 25(OH) D Vitamini >20 ng/ml ve <20 ng/ml Seviye Durumuna Göre Hastaların Sınıflandırılması

	D Vitamini >20 ng/ml n:1189(%53)	D Vitamini <20ng/ml n:1063(%47)	p
Laboratuvar			
Kalsiyum	9.60 (9.30, 9.83)	9.55 (9.26, 9.84)	0.038
Fosfor	3.60 (3.20, 3.96)	3.60 (3.20, 3.96)	0.12
Albumin	4.60 (4.40, 4.80)	4.54 (4.33, 4.75)	<0.001
Magnezyum	2.00 (1.90, 2.12)	2.00 (1.90, 2.10)	0.011
Sodyum	140 (138, 142)	140 (138, 142)	0.042
Potasyum	4.52 (4.30, 4.78)	4.54 (4.30, 4.80)	0.77
Kreatinin	0.76 (0.67, 0.86)	0.72 (0.64, 0.82)	<0.001
GFR	96 (86, 107)	104 (92, 115)	<0.001
Ürik asit	4.50 (3.70, 5.30)	4.40 (3.60, 5.20)	0.038
TSH	1.94 (1.19, 3.02)	2.13 (1.29, 3.41)	<0.001
CRP	0.30 (0.10, 0.60)	0.30 (0.14, 0.70)	0.003
Glukoz	96 (90, 107)	97 (90, 109)	0.068
ALT	15 (11, 21)	16 (12, 22)	0.13
WBC	7.35 (6.19, 8.72)	7.29 (6.24, 8.68)	0.86
NEU	4.06 (3.28, 5.01)	4.11 (3.30, 5.13)	0.42

LYM	2.43 (2.00, 2.97)	2.39 (1.97, 2.95)	0.25
HGB	13.50 (12.60, 14.40)	13.20 (12.40, 14.20)	<0.001
MCV	87.6(84.6-90.4)	86.7(83-89.9)	<0.001
MPV	10.30 (9.60, 11.20)	10.40 (9.60, 11.20)	0.33
PLT	266 (228, 312)	273 (230, 316)	0.036
T.KOL	196 (169, 223)	193 (166, 220)	0.058
LDL	120 (94, 144)	118 (94, 144)	0.99
HDL	57 (47, 67)	55 (45, 64)	0.003
TG	108 (83, 152)	116 (83, 165)	0.022

* GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TSH: Tiroid stimulan hormon, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, HGB: Hemoglobin, WBC: Beyaz küre, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, PLT: Trombosit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, T.KOL: Total kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit **ortanca, IQR 25-75

Tablo-3.5. Serum 25(OH) D Vitamini TEMD'e Göre Hastaların Sınıflandırılması

	D Vitamini Yeterli >20 ng/ml	D Vitamini Yetersiz 19,9-10 ng/ml	D Vitamini Eksiklik <10 ng/ml	p
n (%)	1189 (52.8 %)	793 (35.2 %)	270(12.0 %)	
Kadın (n, %)	935 (79%)	636 (80%)	231 (86%)	0.037
Yaş(yıl)*	48 (37-57)	43 (31- 54)	44 (33-55)	<0.001
Kilo(kg)*	72 (64-83)	76 (65-86)	74 (62- 88)	<0.001
Boy(cm)*	165 (160-170)	165 (160-170)	163 (157-168)	0.002

BKI (kg/m²) *	26.4 (23.5-30.1)	27.3 (24.5-31.9)	28.1 (23.6- 32.5)	<0.001
D vitamini Takviye				<0.001
Var (n, %)	555 (47%)	35 (4.4%)	5 (1.9%)	
Yok (n, %)	634 (53%)	758 (96%)	265 (98%)	
Mevsim				<0.001
Kış (n, %)	228 (19%)	237 (30%)	96 (36%)	
İlkbahar (n, %)	270 (23%)	227 (29%)	104 (39%)	
Yaz (n, %)	398 (33%)	204 (26%)	54 (20%)	
Sonbahar (n, %)	293 (25%)	125 (16%)	16 (5.9%)	
Ay				<0.001
Ocak (n, %)	76 (6.4%)	81 (10%)	36 (13%)	
Şubat (n, %)	62 (5.2%)	76 (9.6%)	38 (14%)	
Mart (n, %)	80 (6.7%)	69 (8.7%)	41 (15%)	
Nisan (n, %)	92 (7.7%)	74 (9.3%)	21 (7.8%)	
Mayıs (n, %)	98 (8.2%)	84 (11%)	42 (16%)	
Haziran (n, %)	145 (12%)	109 (14%)	39 (14%)	
Temmuz (n, %)	115 (9.7%)	51 (6.4%)	10 (3.7%)	
Ağustos (n, %)	138 (12%)	44 (5.5%)	5 (1.9%)	
Eylül (n, %)	121 (10%)	42 (5.3%)	4 (1.5%)	
Ekim (n, %)	110 (9.3%)	36 (4.5%)	6 (2.2%)	
Kasım (n, %)	64 (5.4%)	47 (5.9%)	6 (2.2%)	
Aralık (n, %)	88 (7.4%)	80 (10%)	22 (8.1%)	

*(ortanca-IQR 25-75)

D vitamini yeterliliği, yetersizliği ve eksikliği olan hastaların dağılımı, çalışma grubumuzda sırasıyla %52.8, %35.2 ve %12.0 olarak bulundu. Üç grupta da kadın cinsiyet erkek cinsiyetten daha fazla sayıda saptandı ($p=0.037$). D vitamini yeterliliği olan hastaların yaş ortancası, yetersizlik ve eksiklik olan hastalara göre daha yüksek bulundu (ortanca: 48 vs. ortanca: 43, ortanca: 44, $p<0.001$). D vitamini yeterliliği olan hastaların kilo ortancası, yetersizlik ve eksiklik olan hastalara göre daha düşük bulundu (Ortanca: 72 vs. ortanca: 76, ortanca: 74, $p<0.001$). D vitamini eksikliği olan hastaların boy ortancası, yeterlilik ve yetersizlik olan hastalara göre daha düşük bulundu. (Ortanca: 165 vs. ortanca: 165, ortanca: 163, $p=0.002$). BKI ortancası D vitamini yeterliliği olan hastalarda, yetersizlik ve eksiklik olan hastalara göre daha düşük bulundu. (Ortanca: 26.4 vs. ortanca: 27.3, ortanca: 28.1, $p<0.001$). D vitamini yeterliliği, yetersizliği ve eksikliği olan hastaların hepsinde takviye almayan hastaların sayısı, takviye alanlarda daha yüksek bulundu ($p<0.001$). D vitamini yeterliliği, yaz mevsiminde en yüksek, kış mevsiminde en düşük bulundu. D vitamini yetersizliği kış mevsiminde en yüksek, sonbahar mevsiminde en düşük bulundu. D vitamini eksikliği ise ilkbahar mevsiminde en yüksek, sonbahar mevsiminde en düşük bulundu ($p<0.001$). D vitamini yeterliliği, Haziran ve ağustos aylarında en yüksek, şubat ayında en düşük bulundu. D vitamini yetersizliği en yüksek haziran ayında, en düşük Ekim ayında bulundu. D vitamini eksikliği ise en yüksek mayıs ayında, en düşük Eylül ayında bulundu ($p<0.001$).

Tablo-3.6. Laboratuvar Bulguları ve Serum 25-(OH) D Vitamini Düzeyi Durumuna Göre Hastaların Sınıflandırılması

	D Vitamini Yeterli >20 ng/ml	D Vitamini Yetersiz 19,9-10 ng/ml	D Vitamini Eksiklik <10 ng/ml	p
Ca	9.60 (9.30,9.83)	9.55 (9.28,9.83)	9.54 (9.22,9.84)	0.10
Fosfor	3.60 (3.20, 3.94)	3.60 (3.20, 3.90)	3.60 (3.20, 3.90)	0.27
Albumin	4.60 (4.40, 4.80)	4.54 (4.35, 4.79)	4.50 (4.30, 4.67)	<0.001

Magnezyum	2.00 (1.90, 2.12)	2.00 (1.90, 2.10)	2.00 (1.90, 2.10)	0.079
Sodyum	140(138, 142)	140(138, 141)	140(138, 142)	0.043
Potasyum	4.54 (4.30, 4.80)	4.54 (4.30, 4.80)	4.55 (4.30, 4.80)	0.98
Kreatinin	0.76 (0.67, 0.87)	0.73 (0.64, 0.83)	0.70 (0.62, 0.78)	<0.001
GFR	96 (86, 107)	103 (91, 114)	104 (94, 114)	<0.001
Ürik asit	4.50 (3.70, 5.30)	4.40 (3.60, 5.30)	4.40 (3.60, 5.20)	0.19
TSH	1.94 (1.19, 3.01)	2.17 (1.34, 3.47)	1.98 (1.21, 3.20)	<0.001
CRP	0.30 (0.10, 0.60)	0.30 (0.13, 0.66)	0.41 (0.16, 0.90)	<0.001
Glukoz	96 (90, 107)	97 (90, 109)	99 (91, 114)	0.007
ALT	15 (11, 21)	16 (12, 23)	15 (11, 21)	0.12
WBC	7.34 (6.19, 8.70)	7.27 (6.26, 8.68)	7.33 (6.17, 8.73)	0.98
NEU	4.06 (3.28, 5.01)	4.07 (3.31, 5.11)	4.21 (3.30, 5.20)	0.58
LYM	2.43 (2.00, 2.97)	2.40 (1.97, 2.94)	2.34 (1.96, 2.97)	0.46
HGB	13.5 (12.6, 14.4)	13.3 (12.4, 14.3)	13 (12.15, 13.95)	<0.001
MCV	88 (85, 90)	87 (83, 90)	86 (82, 89)	<0.001
MPV	10.30 (9.60, 11.20)	10.45 (9.60, 11.20)	10.20 (9.60, 11.20)	0.35
PLT	266 (230, 313)	272 (230, 316)	274 (233, 322)	0.12
T.KOL	196 (169, 223)	192 (164, 220)	194 (173, 222)	0.047
LDL	120 (94, 144)	117 (92, 142)	123 (99, 147)	0.15
HDL	57 (47, 67)	54 (45, 64)	56 (45, 66)	0.010
TG	107 (83, 152)	113 (83, 162)	123 (87, 171)	0.010

* GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TSH: Tiroid stimulan hormon, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, HGB: Hemoglobin, WBC: Beyaz küre, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, PLT: Trombosit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, T.KOL: Total kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit **ortanca IQR 25-75

Çalışmamızda, D vitamini eksikliği olan hastalarda serum albumin, kreatinin, HGB ve MCV değerleri, yeterlilik ve yetersizlik olan hastalara göre daha düşük bulundu ($p < 0.001$). D vitamini eksikliği olan hastalarda GFR, CRP, glukoz ve TG değerleri, diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). D vitamini yeterliliği olan hastalarda TSH değeri, yetersizlik ve eksiklik olan hastalara göre daha düşük bulundu ($p < 0.001$). HDL değeri, D vitamini yeterliliği olan hastalarda daha yüksek bulundu ($p = 0.010$).

AUC değeri açısından modeller karşılaştırıldığında LDA ve LR modellerinin AUC değerinin birbirine eşit ve 16 model arasından en yüksek olduğu görüldü ($AUC = 0.82$). %81 ile NB ve RF en yüksek ikinci değere; %80 ile CatBoost, ET ve GBC ise en yüksek üçüncü değere sahipti. %50 ile en düşük AUC değeri Dummy modelindeydi.

F1 değeri açısından modeller karşılaştırıldığında CatBoost modelinin F1 değerinin 16 model arasından en yüksek olduğu görüldü ($F1 = 0.75$). %74 ile LR, LDA ve Ridge en yüksek ikinci değere; %73 RF ve ET ise en yüksek üçüncü değere sahipti. %54 ile en düşük F1 değeri QDA modelindeydi.

Doğruluk değeri açısından modeller karşılaştırıldığında CatBoost Accuracy (doğruluk) değerinin 16 model arasından en yüksek olduğu görüldü (Accuracy =0.75). %74 ile LR, LDA, Ridge, RF ve ET en yüksek ikinci değere; %73 ile NB ise en yüksek üçüncü değere sahipti. %54 ile en düşük Accuracy değeri Dummy modelindeydi.

Tablo-4. Makine Öğrenim Modellerinin Performans Metriklerinin Karşılaştırması

Model	F1	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite	Kesinlik	Kappa	MCC
CatBoost	0.75	0.80	0.75	0.80	0.71	0.70	0.51	0.51
LR	0.74	0.82	0.74	0.79	0.70	0.69	0.49	0.49
Ridge	0.74	0.00	0.74	0.83	0.66	0.68	0.48	0.49
LDA	0.74	0.82	0.74	0.83	0.66	0.68	0.48	0.49
RF	0.73	0.81	0.74	0.77	0.71	0.69	0.48	0.48
ET	0.73	0.80	0.74	0.77	0.72	0.70	0.49	0.49
GBC	0.72	0.80	0.72	0.77	0.68	0.68	0.45	0.45
NB	0.70	0.81	0.73	0.69	0.76	0.71	0.46	0.46
AdaBoost	0.70	0.79	0.71	0.73	0.69	0.67	0.42	0.42
XGBoost	0.70	0.78	0.71	0.74	0.69	0.68	0.43	0.43
LightGBM	0.70	0.79	0.71	0.73	0.70	0.67	0.42	0.43
DT	0.61	0.65	0.65	0.58	0.71	0.64	0.30	0.30
SVM	0.60	0.00	0.64	0.71	0.59	0.69	0.30	0.36
KNN	0.55	0.63	0.60	0.54	0.64	0.56	0.19	0.19
QDA	0.54	0.65	0.58	0.57	0.59	0.58	0.17	0.18
Dummy	0.00	0.50	0.54	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00

*CatBoost: CatBoost Sınıflandırıcı, LR: Lojistik Regresyon, Ridge: Sırt Sınıflandırıcı, LDA: Doğrusal Diskriminant Analizi, RF: Rastgele Orman, ET: Ekstra Ağaçlar Sınıflandırıcı, GBC: Gradyan Arttırma Sınıflandırıcı, NB: Naive Bayes, AdaBoost: Uyarlanabilir Güçlendirme, XGBoost: Aşırı Gradyan Arttırma, LightGBM: Hafif Gradyan Arttırma Makinesi, DT: Karar Ağacı, SVM: Destek Vektör Makineleri Doğrusal Çekirdek, KNN: K-En Yakın Komşular, QAD: İkinci Derece Diskriminant Analizi, Dummy: Kukla Sınıflandırıcı

F1, doğruluk (Accuracy) ve AUC bir arada değerlendirildiğinde en iyi model performansının ilk sırada CatBoost, ikinci olarak LDA ve son olarak da Ridge olduğu görülmektedir. Bu 3 modelin tanı koyma performansları incelendiğinde sensitiviteyi genellikle %80 üzeri ve birbirine yakın olarak bulunurken spesifiteyi genel olarak düşük performans gözlemlendi. Buna rağmen CatBoost spesifitesi diğerlerine göre daha yüksektir (spesifite %71). LDA ve Ridge'nin CatBoost'dan daha iyi sensitiviteye sahip olduğu görüldü ancak genel olarak modellerin sensitiviteyi standart sapmaları (değişkenlikleri) yüksek olduğu bulunmuştur. Sensitivite ile Spesifite beraber değerlendirildiklerinde CatBoost 'un LDA ve Ridge 'ye üstün olduğu bulunmuştur (CatBoost sensitivite %80, spesifite %71; LDA sensitivite %83, spesifite %66; Ridge sensitivite %83, spesifite %66).

Performans metriklerinin D vitamini takviye kullanıp/kullanmadığı, yaz, sonbahar, kış, ilkbahar, GFR, BkI, TSH, albumin (Alb.), Mg, Ca, fosfor (P) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) parametreleri ile eş zamanlı değerlendirilmesinde en başarılı modelin F1 skoru en yüksek olan CatBoost olduğu ve bunu LDA'nın izlediği gözlemlenmiştir. Catboost modelinde doğruluk performansı %75, AUC %80 ve F1 %75 değerleri bulundu.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda D vitamini düzeyini klinik özellikler ve laboratuvar verileriyle makine öğrenimi yöntemiyle D vitamini düzeyini tahmin eden bir model geliştirilmiştir. D vitamini düzeylerinin ölçümü hem maliyetli hem de her zaman mümkün olmayabilir. Ülkemizde, D vitamini düzeyinin belirli uzmanlar tarafından değerlendirilebilmesi, çalışmaya olan ilgimizi artıran etmenlerden biridir. D vitamini düzeylerini tahmin etmek için on altı farklı makine öğrenimi yöntemi kullanılmıştır. Modeller karşılaştırıldığında F1(%75), AUC (%80) ve doğruluk (%75) beraber değerlendirildiğinde en iyi performansı CatBoost göstermiştir. CatBoost, karar ağaçlarındaki hata düzeltmeyi temel alan bir algoritmadır. Eğitim sırasında, her ağaç, önceki ağaçların hatalarını düzeltmek için oluşturulur. Catboost diğer modellerle karşılaştırıldığında veri hazırlığı evresini kısaltması ve kategorik verileri daha etkili bir şekilde işleyebilmesiyle daha ön plana çıkmaktadır(169).

Literatürde, D vitamini düzeylerini tahmin etmek için makine öğrenim metotları kullanan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar, D vitamini düzeylerini tahmin etmek için çeşitli makine öğrenimi modelleri kullanmıştır. Ancak, bu modellerin doğruluğu ve güvenilirliği konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliğini tahmin etmek için makine öğrenimi metotları kullanılmıştır. Bu araştırmada D vitamini iki kategoriye ayrılmıştır; D vitamini eksikliği ($25(OH)D < 50$ nmol/L) ve ciddi D vitamini eksikliği ($25(OH)D < 25$ nmol/L)' dir. Çalışmaya katılanların 1270'i (%25) ve 91'i (%2) sırasıyla $25(OH)D < 50$ ve < 25 nmol/L'ye sahipti. Çalışmada kullanılan beş makine öğrenim modeli, D vitamini eksikliği kategorilerinde benzer AUC değerleri göstermiştir referans modele üstünlük sağlayamamıştır. Ancak, ciddi D vitamini eksikliği kategorisinde, lasso ve ridge regresyon düzeltmelerine dayanan elastik ağ modeli, diğer modellere göre daha yüksek bir AUC değeri (%93) elde etmiştir. Lasso yöntemine göre her iki grupta da en önemli belirleyici etnik kökendir. $25(OH)D < 50$ nmol/L sonucu için güneşe

maruz kalma, kuvvetli fiziksel aktivite, BKI ve D vitamini takviyeleri belirleyicidir. 25(OH)D <25 nmol/L sonucu için son 12 ayda alkol alımının olmaması ve kreatinin belirleyicidir. Boruta ile özellik seçimi yapılmış fakat tüm parametrelerle yapılan modelle fark bulunamamış(146). Diğer bir çalışmada, Kuzey Kıbrıs'ta yetişkin kişilerde D vitamini düzeyini tahmin edebilen bir makine öğrenimi modeli üzerine prospektif bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastalarda yaş, cinsiyet, sigara ve alkol, cilt foto tipi, güneş koruyucu kullanılması, güneşlenme miktarı, vitamin takviyesi, BKI, kan basıncı ölçümü, lipid profili, ürik asit, CRP, insülin direnci, glukoz değerlendirilmiş. Dört farklı makine öğrenim modeli kullanılmış. RF diğer modellere göre daha iyi performans göstermiş doğruluk (%94), F1 (%95) şeklindedir. Model seçimi F1 göre yapılmış. RF anlamlı çıkan parametreler ise yaş, BKI, cilt foto tipi, vitamin takviyesi, ürik asit, HDL, TG ve CRP 'dir(170). Bizim çalışmamızda D vitaminine göre hastalar iki kategoriye ayrıldı; 25(OH)D vitamini >20 ng/ml ve 25(OH)D vitamini <20 ng/ml şeklindedir. Çalışmamızda özellik seçiminde lasso yöntemi kullanıldı. Lasso yöntemine göre en belirleyici özellikler; D vitamini takviye kullanıp/kullanmadığı, yaz, sonbahar, kış, ilkbahar, GFR, BKI, TSH, albumin, magnezyum, kalsiyum, nötrofil/lenfosit oranı ve fosfor 'dur. Diğer iki çalışmada, bizim çalışmamızla benzer parametreler olan yaş, cinsiyet, D vitamini takviye kullanımı, BKI ve serum albümin, kreatin düzeyleri bağımsız değişkenler olarak kullanılmıştır. Bu parametreler, D vitamini düzeylerini etkileyen önemli faktörlerdir. D vitamini düzeyini etkileyen en önemli parametrelerin D vitamini takviye kullanıp/kullanmadığı, mevsim (yaz, sonbahar), kalsiyum, magnezyum, fosfor, albumin olarak değerlendirildi ve bu parametrelerin D vitamini düzeylerini tahmin etmek için kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızın iki çalışmadan önemli farkları ise veri setimizin hem daha büyük olması hem de çalışma gruplarının dengeli şekilde dağılmasıdır.

Ülkemizde yapılan çalışmalar, D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu göstermektedir(124). Fakat, Türkiye'de yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır ve çoğu

kadınlar, huzurevindekiler ve yaşlılar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ege bölgesinde yapılan bir popülasyon çalışmasında, çalışmadaki kişilerin %74,9'unda D vitamini yetersizliği, %13,8'inde ise D vitamini eksikliği saptanmıştır (171). Bizim çalışmamızda, D vitamini 20 ng/ml'den yüksek grup çoğunlukta idi. Çalışma popülasyonunun %53'ü D vitamini >20 ng/ml konsantrasyonuna sahipti, %47'sinde ise D vitamini <20 ng/ml bulunmaktaydı.

Çalışmamızda D vitamini ortalama seviyesinin 20.2 ± 11.7 olduğu bulundu. İspanya'da birinci basamak sağlık hizmetlerinden yararlanan 14 ila 105 yaşları arasındaki 21.490 hastanın (%74,3'ü kadın) retrospektif olarak incelenen ortalama D vitamini düzeylerinin $18,3 \pm 11,6$ olduğu bulunmuş. Tüm örnekleme D vitamini düzeyi, erkeklerde kadınlara göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. Erkeklerde D vitamini seviyesi ortalaması 17,6 ng/mL iken, kadınlarda bu seviye 18,5 ng/mL'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (17,6 vs. 18,5 ng/mL, $p < 0.001$). (172). Bizim çalışmamızda, D vitamini ortalaması, İspanya'da yapılan çalışmaya göre daha yüksek bulundu. Erkeklerde D vitamini ortalaması, kadınlardan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu (21 vs. 20 ng/mL, $p = 0.018$). Bazı çalışmalarda, kadın cinsiyetinin D vitamini yetersizliğinin önemli bir belirteci olduğu bulunmuş. Bu çalışmalarda, kadınların erkeklere kıyasla daha düşük D vitamini seviyelerine sahip olduğu gösterilmiş (173). Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalar, kadınların erkeklerle kıyaslandığında daha düşük D vitamini seviyelerinde bulunduklarını ve D vitamini eksikliğinin kadınlarda daha sık görüldüğünü göstermiştir. Çalışmamızdaki cinsiyete göre anlamlı farklılığın, çalışmamızdaki kadınların kültürel nedenlerle (kapalı giyim tarzı) güneş ışığından daha az yararlanmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Yaşlı (65 yaş ve üstü) hastalarda D vitamini eksikliği riski daha yüksektir. Yaşlı hastalar üzerinde yapılan araştırmalar, ileri yaştan daha yüksek D vitamini eksikliği prevalansı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (25). Bunun nedeni yaşlı hastaların güneş ışığından daha az yararlanmaları ve ciltlerinin D vitamini sentezleme kapasitesinin azalması olduğu düşünülmüştür. Bununla beraber, daha

genç hastalarda yapılan araştırmalarda D vitamini seviyesiyle tutarlı bir ilişki bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda hiçbir ilişki bulunmazken, bazı çalışmalarda ters ilişki bulunmuştur(173). Çalışmamızda, D vitamini <20 ng/ml olan hastaların yaş ortalamasının, D vitamini >20 ng/ml olan hastalara göre daha düşük olduğu bulundu (43 vs. 48, $p<0,001$). Ülkemizde yaşlı popülasyondaki kişilerin kontrollerine sık gitmesi ve uygun D vitamini takviyelerinin kullanmaları nedeniyle D vitamini <20 ng/ml olan kişilerin yaş ortalamasının daha düşük olduğu düşünüldü.

Obez kişilerde D vitamininin yağ dokusuna depo edildiği, aktif şekilde kullanılmadığı ve bu nedenle D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (174). Bizim çalışmamızda bulunan yüksek BKİ ile düşük D vitamini seviyesi arasındaki ilişki, bu değişkeni modellerine dahil eden önceki çalışmaların sonuçlarıyla tutarlıydı. Ankara 'da Aile Hekimliği polikliniğine başvuran kişilerle yapılan retrospektif bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Yapılan çalışmada D vitamini düzeylerinde mevsimsel değişkenliğin etkilerini en aza indirmek ve güneş ışığından en az faydalanılan zamanlar olan Kasım ve şubat ayında çalışma yapılmıştır (175). Çalışmamızdaki veriler mevsimlere ve aylara göre sınıflandırıldı. Obezite birimine kayıtlı kişilerde yapılan başka bir çalışmada da D vitamini seviyeleri, BKİ ile ters orantılı bulunmuştur. Morbid obezlerde D vitamini düzeyleri daha düşük bulunmuştur (176). Obez kişilerde D vitamini eksikliğinin, kilo artışı nedeniyle günlük hareketin azalmasına bağlı olabileceği veya D vitamininin yağ dokuda sekestre olmasına bağlı olabileceği gibi pek çok etkenin sebep olduğu düşünülmüştür (177). Bununla beraber obez kişilerde, artan PTH düzeyinin negatif geri bildirim etkisiyle D vitaminin karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile sentezlenmesinin inhibisyona uğradığı düşünülmektedir(178). Bizim çalışmamızdaki, obez hastalarda literatürle uyumlu olarak D vitamini düşüklüğü ile PTH düzeylerinde de artış saptandı. Ancak bizim çalışmamızda, serum PTH düzeyleri her hastada tetkik edilmediği için obez hastalar ve PTH ilişkisi açısından değerlendirilen verimiz kısıtlıdır (%16, 381 kişide PTH düzeyi bakılmıştır). Obezitesi

olan kişilerde daha sonra yapılacak araştırmalarda, PTH düzeylerinin de aynı zamanda değerlendirilmesi konuyla ilgili daha fazla bilgi sağlayacaktır. Ancak, yaş, cinsiyet ve BKL gibi sosyodemografik değişkenlerin D vitamini düzeyleri üzerindeki etkisinin büyüklüğü, genel yetişkin popülasyonunda sınırlı görünmektedir(179).

Çalışmamızda, bireylerin %73,6'sının D vitamini takviyesi kullanmadığı ve D vitamini takviyesi kullanmayanların D vitamini düzeyinin (17 ng/mL) düşük olduğu bulundu. Erzurum'da yapılan bir çalışmada, çalışma grubunun %80,8'inin D vitamini takviyesi almadığı ve almayanların D vitamini düzeyinin (10,89 ng/mL) önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur(180). Bizim çalışmamızda, Erzurum'daki çalışmaya göre takviye kullanmayan kişilerin D vitamini düzeyi daha yüksek bulundu. Bunun nedeni olarak, Çanakkale ilinin Erzurum iline göre coğrafi konum nedeniyle güneş ışığından daha fazla yararlanması düşünüldü.

Çalışmamızda, D vitamini takviyesi kullanan kişilerin takviyelerinin ampul, kapsül veya damla şeklinde gruplandırması yapılmadı. D vitamini takviye kullanıp/kullanmadığı reçetelerine göre karar verildi. Günümüzde, kullanıma hazır kapsül ve likit formlar ile D vitamini dozunun daha kontrollü ayarlanabileceği belirtilmiştir. D vitamini takviyesi için güvenli üst limit konusunda ise henüz klavuzlar arasında görüş birliği sağlanamamıştır. Birçok kurum ve akademik grup, optimal serum D vitamini konsantrasyon sınırları hakkında ve D vitamini takviyesi açısından rehber niteliğinde önerilerde bulunmuşlardır. Hedeflenen D vitamini seviyelerine ulaşmak için, yaş, vücut ağırlığı, kronik hastalık varlığı ve etnik köken gibi faktörlere bağlı olarak, günlük 400 ile 2.000 uluslararası birim (IU) arasında değişen D vitamini dozları önerilmektedir (123).

Çalışmamızda D vitamini >20 ng/ml için mevsimler ve aylar önemli belirteçlerden birisidir. D vitamini sentezi için güneş ışığının deriye etkili bir şekilde

ulaşabilmesi için zinet açısı oldukça önemlidir. Zinet açısı arttıkça, güneş işınlarının deriye olan mesafesi uzar ve bu durum D vitamini sentezi için gerekli etkileşimin azalmasına neden olabilir. Bu durum özellikle kış aylarında, 35. kuzey paralelinin üstünde ve 35. güney paralelinin altındaki bölgelerde gözlemlenen D vitamini yetersizliğini açıklamaktadır (75). Ülkemiz kuzey yarım kürede olması ve güneş işığından yararlanma derecesine göre D vitamini >20 ng/ml olan grupta yaz ve sonbaharda, kış ve ilkbahara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (181). Bu açıdan çalışmamızdaki bulgular literatürle uyumludur, yaz mevsiminde en yüksek kış mevsiminde en düşük D vitamini seviyeleri bulunmuştur. Çalışmamızda D vitamini <20 ng/ml olan grupta sıklığı kış aylarında %31 iken, yaz aylarında %24'tür. Ülkemizde adelosanlarda yapılan bir çalışmada kış aylarında D vitamini <20 ng/ml sıklık oranı %57,11 bununla birlikte, yaz aylarında bu oranın %42,89 seviyelerinde bulunduğu saptanmıştır (182). Çalışmamızda D vitamininin en düşük değerleri şubat ayında, en yüksek değerleri ise Eylül ayında elde edildi. Yanık ve ark. osteopeni ve osteoporoz hastalarında yaptığı çalışmada %52.8'inde D vitamini <20 ng/ml saptanmıştır ve serum D vitamininin en düşük değerleri mart ayında, en yüksek değerleri ise eylül ayında elde edilmiştir(183). Bizim alışmamızda osteoporozlu hastalar ayrıca incelenmemiştir. Çalışmamızdaki veriler daha çok genel popülasyona yöneliktir.

Çalışmamızdaki D vitamini ile kreatinin düzeyleri arasında önceki bazı araştırmalarla tutarlı pozitif bir ilişki saptandı. D vitamini >20 ng/ml olan kişilerin serum kreatinin düzeyleri daha yüksek bulundu (0.76 vs. 0,72 p<0,001). Kemik, glikoz ve lipid metabolizması arasındaki karşılıklı etkileşimi araştırmayı amaçlayan bir kohort çalışmasında, serum kreatinin düzeyleri ile D vitamini arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır(184). Çalışmamızda D vitamini >20 ng/ml olan hastalarda GFR düzeyleri daha düşük bulundu (96 vs. 104 p<0,001). Kore'de yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan kişilerin GFR değerleri daha düşük bulunmuştur(185). KBH saptanan kişilerde Kore kohort çalışmasında (KNOW-CKD)

D vitamini eksikliği olan hastalarda, eksikliği olmayan hastalara kıyasla KBH evresi daha yüksek bulunmuştur (186). Bizim çalışmamızda şiddetli böbrek yetmezliği ve renal transplantasyon hastaları dışlandı ve genel popülasyon incelendi. Çalışmamızda, D vitamini >20 ng/ml olan hastaların GFR düzeylerinin daha düşük olmasının nedeni, bu hastaların daha yaşlı olması ve rutin kontrollerini daha sık yaptırmaları olarak düşünülmüştür. Ayrıca D vitamini takviyesi kullanma sıklığı da yaşlı kişilerde daha siktir. Bu nedenlerle çalışmamızdaki GFR ile D vitamini seviyeleri arasında zıt ilişki vardır.

D vitamini, farklı organlarda (karaciğer, yağ dokusu, iskelet kası ve böbrekler) insülin duyarlılığını artırarak glikoz metabolizması üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bu etki D vitamininin hormonal etkisiyle ortaya çıkmaktadır (87). Çalışmamızda D vitamini 20 ng/ml'den yüksek olan hastaların açlık plazma glukoz düzeyleri daha düşük bulundu (96 vs. 97 p=0,068). Hem DM'li hem de DM'siz denekler üzerinde yapılan 71 çalışmanın meta-analizinde elde edilen bulgular çalışmamızla benzer bulunmuştur. Serum D vitamini düzeyi açlık plazma glikoz seviyeleri ile ters orantılıdır. D vitamini eksikliğinin insülin direnci ve sonrasında DM'ye neden olabileceği düşünülmektedir(187).

C-reaktif protein, vücutta meydana gelen inflamasyona tepki olarak karaciğer tarafından üretilen bir akut faz inflamatuvar proteindir. Hafif düzeyde yükselmiş CRP seviyelerinin, kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu gözlemlenmiştir(188). Çalışmamızda değerlendirilen CRP değerleri, D vitamini 20 ng/ml'den yüksek olan kişilerde daha düşük bulundu (0,30, 0,30 vs.0,41 p<0,001). D vitamini 20 ng/ml'ye iki gruba ayırdığımızda iki grubun CRP değerleri benzer bulundu (0,30 vs. 0,30 p=0,003). D vitamini 10 ng/ml'den düşük olan kişilerde CRP değerleri daha yüksekti. Asemptomatik kişilerde yapılan bir araştırmada D vitamini ile CRP değerleri arasında ters ilişki bulunduğu görülmüştür. Bu ilişkinin, D vitamininin enflamasyonu azaltıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür(189).

Günümüzde yapılan farklı çalışmalarda D vitamini ile enflamasyon arasındaki ilişkiler gözlemlenmiştir. Fakat, bu çalışmalar genellikle gençlerde yapılmıştır. Bu nedenle yaşlı İrlanda popülasyonunun temsili bir örneğinde CRP ile D vitamini durumu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırmanın sonuçlarına göre D vitamini eksikliği olan kişilerde CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur(190). İrlanda toplumu üzerindeki çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları benzer bulundu. Fakat çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması, İrlanda çalışmasındaki yaş ortalamasından daha düşüktür.

D vitamini, lipit metabolizmasına doğrudan ve dolaylı olarak etki eder. Doğrudan etki mekanizması, sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinleri (SREBP) inhibe ederek serbest yağ asidi sentezi ve alımını baskılamasıdır. Dolaylı etki mekanizmaları ise insülin duyarlılığını, bağırsak kalsiyum emilimini artırarak ve trigliseritlerin hepatik sekresyonunu azaltarak gerçekleşir (191). Çalışmamızda D vitamini 20 ng/ml'den yüksek olan hastalarda trigliserit düzeyleri daha düşük bulundu (108 vs. 116 p=0,022). D vitamini ile trigliserit arasında ters ilişki bulundu literatürdeki bilgilerle uyumludur. HDL düzeyleri D vitamini 20 ng/ml'den yüksek olan hastalarda daha yüksek bulundu (57 vs. 55, p=0,003). Kesitsel ve kohort çalışmalarda D vitamininin metabolik sendrom ve dislipidemi riskini azalttığı gösterilmiştir. Bahadourpour ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, serum 25(OH)D düzeylerinde 10 ng/mL artışlar için hipertrigliseridemi ve düşük HDL-C'de sırasıyla %7 ve %3 marjinal önemli risk azalmaları bildirmiştir(191).

Hipotiroidizm hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde genellikle kadınları etkileyen en yaygın otoimmün bir hastalıklardan birisidir. TSH serum normal aralığı 0.35-4.5 mU/ml'dir, TSH yaşla birlikte yükselmektedir. Çalışmamızda hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroid hastalardan oluşan heterojenite hakimdi. D vitamini >20 ng/ml olan hastalarda TSH değerleri daha düşük bulundu (1.94 vs. 2.13 p<0,001). Serum D vitamini ile TSH arasında yüksek negatif bir ilişki mevcuttur.

Ayrıca, TSH düzeyi arttığında serum D vitamini azalır ve bunun tersi de geçerlidir. Farklı ülkelerden çeşitli araştırmacılar, D vitamini ve TSH arasında benzer bir ilişki gözlemlemişlerdir. Örneğin BAE, Abu Dabi'deki yetişkin hipotiroid kadın popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada da benzer bulgular elde edilmiştir. Fakat burada sadece hipotiroidisi olan ve kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu sonuçlar, D vitamini eksikliği ile hipotiroidizm arasında önemli bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (192). Hipotiroidi olduğu bilinen 20-60 yaş arası kişilerde yapılan bir çalışmada, on iki hafta boyunca D vitamini haftalık 50000 IU tedavi sonrası serum TSH düzeyleri azaldığı gözlemlenmiştir. Hastaların bu süreçte levotiroksin dozu değiştirilmemiş ve TSH 0.5-5.0 mU/ml aralığında olan kişiler çalışmaya katılmıştır (193). Bizim çalışmamız literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Fakat çalışmalar genelde hipotiroidi hastaları üzerine yapılmıştır, çalışmamızdaki veriler ise daha heterojen genel popülasyona yöneliktir. Hipotiroidi hastalarında bağırsaktan inaktivasyon ve malabsorbsiyona bağlı olarak D vitamini seviyeleri düştüğü düşünülmektedir. Hem D vitamini hem de tiroid hormonu benzer steroid hormon reseptörlerine bağlanır. D vitamini reseptörünün polimorfizmi, otoimmün tiroid hastalıklarına neden olmaktadır. Hipotiroidi ile D vitamini eksikliği arasında bir ilişki olduğu bu şekilde açıklanmaktadır (194).

Albumin, insan vücudunda en fazla bulunan proteinlerden birisidir. Serum albüminin %40'ı kan dolaşımında bulunurken, kalan kısmı lenf bezleri, interstisyel alanlarda ve beyin omurilik sıvıları gibi hücre dışı sıvının önemli bir bileşenidir. Albümin, karaciğerde günde 10-12 gram sentezlenir ve toplam vücut proteinlerinin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Bunun yanında böbrekler, pankreas, bağırsaklar, lenf bezleri, meme dokusu, üreme dokuları ve beyin gibi ekstrahepatik dokularda da sınırlı miktarda albümin üretilmektedir. Albüminin çok işlevselliği, çoklu bağlanma bölgelerinin varlığından kaynaklanmaktadır(195). Albumin negatif akut faz reaktanlarından birisidir. Çalışmamızda D vitamini 20 ng/ml'den yüksek olan hastalarda serum albumin düzeyi daha yüksek saptandı (4.60 vs. 4.54 p<0,001).

Çin’de yaşlı nüfus üzerine yapılan araştırmada serum albumin düzeyi ile D vitamini arasında ilişkide incelenmiştir ve D vitamini yetersizliği olan hastalarda serum albumin düzeyinin daha düşük bulunmuştur. Yaşlı hastalarda beslenmenin yetersiz olması hem albumin hem D vitamini yetersizliğine neden olduğu düşünülmüştür (196). Bizim çalışmamızda D vitamini ile albumin arasındaki pozitif sinerjistik etki literatür ile uyumlu bulundu. Bu bulgu, D vitamininin protein sentezi üzerindeki olumlu etkilerinin klinik olarak da anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi sonucunda HGB ve MCV değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. D vitamini 20 ng/ml’den yüksek olan hastalarda HGB ve MCV seviyeleri, 20 ng/ml’den düşük olan hastalara göre daha yüksek bulundu. D vitamini düzeyi ile anemi parametreleri arasında negatif bir ilişki olduğu saptandı. D vitamini azalışının HGB düzeylerinde azalışa neden olmasının nedenlerinden biri eritropoezin baskılanmasıdır. D vitaminin eritropeze doğrudan etkisi kemik iliğindeki VDR’ler aracılığıyla progenitör hücreleri aktive ederek eritroid seriye etki etmesidir (197). Gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada 25(OH) D vitamini düzeyi düşük olanlarda anemiyle önemli derecede ilişki saptanmıştır(198). Bizim çalışmamıza gebeler dahil edilmemiştir, çalışmamız genel popülasyona yöneliktir. D vitamini 20 ng/ml’den yüksek olan kişilerde platelet sayısı daha düşük bulundu. Ankara’da serviste yatan hastalarda yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi verilmesi sonrası platelet seviyeleri düştüğü görülmüştür. Bu da ileride trombosit yüksekliği olan kişilerde D vitamini ile tedavisinin faydalı olabileceğini düşündürmüştür(199). Tip 2 DM olan hastalarla yapılmış bir çalışmada D vitamininin nötrofil/lenfosit oranı (NLR) araştırılmıştır. DM’nin temel patogenezi kronik inflamasyondur. D vitamini eksikliğin DM’ye eğilimi arttırdığı bilinmekle beraber kronik inflamasyon sürecine etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre D vitamini eksikliği olan kişilerde yüksek NLR görülmüştür (200). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulundu, D vitamini >20

ng/ml olanlarda daha düşük NLR saptandı. Fakat nötrofil değerleri, lenfosit değerleri ve NLR açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

D vitamini kalsiyum metabolizmasında rol oynayan en önemli faktörlerden birisidir. D vitamini kalsiyum üzerindeki etkisini aktif formu olan 1,25(OH)₂D vitamini üzerinden yapar. Aktif D vitamini bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlar bunun yanında böbreklerden de kalsiyum ve fosfor geri eliminde rol oynar. Böylece serum kalsiyum ve fosfor değerini artırır. Kemik mineralizasyonu için kalsiyum ve fosfor dengesini böylece sağlamış olur(201). Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini takviyesiyle, kalsiyum emilimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırma sonucuna göre D vitamini düzeyi daha yüksek olan grupta kalsiyum seviyeleri daha yüksek bulunmuştur(121). Çalışmamızda D vitamini >20 ng/ml olan hastalarda serum kalsiyum değeri daha literatürle uyumlu olarak yüksek bulundu. Bu bulgu, D vitamini düzeylerinin yeterli olmasının, kalsiyum metabolizmasının sağlıklı bir denge içinde sürdürülmesine katkı sağladığını göstermektedir. Dolayısıyla, D vitamini düzeylerinin optimal seviyelerde tutulması, kemik sağlığı ve kalsiyum metabolizması üzerinde olumlu etkiler yapabilir.

D vitamini, kalsiyumunun metabolizmasının yanı sıra fosfor metabolizmasında da etkilidir. Fosforun bağırsaklardan emiliminde ve böbreklerden geri eliminde etkin rol oynar. Bu nedenle, D vitamini eksiliğinde serum fosfor seviyeleri azalabilir. Bununla birlikte serum fosfor düzeyleri D vitamini ve FGF23 düzeylerini de etkileyebilir. Yüksek fosfor düzeyleri D vitamini baskılayabilir ve PTH salınımı artırabilir. Aynı zamanda serum fosforu yükseldiğinde FGF23 seviyeleri yükselir ve fosforun idrarla atılımı artırılmaya çalışılır. Ayrıca, FGF23 aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂D vitamininin sentezini azaltır(201). Kuveyt'te yaşlı nüfus (>65 yaş) üzerinde yapılmış kesitsel çalışmada D vitamini düzeyleri daha düşük olan kişilerde serum fosfor düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Serum fosfor ve D vitamini arasında

pozitif bir ilişki bulunmuştur(202). Çalışmamızda, D vitamini >20 ng/ml veya D vitamini <20 ng/ml göre sınıflandırdığımızda serum fosfor değerleri benzer bulundu.

Magnezyum, D vitamini metabolizmasında D vitamini sentezi ve aktifleşmesi için gereken bir yardımcıdır. Kofaktör olarak görev alır. Bu nedenle, magnezyum ve D vitamini düzeyleri arasında pozitif bir ilişki vardır. Bununla birlikte, aktif D vitamini, magnezyumun bağırsaktan emilimini artırabilir ve bu sayede magnezyum dengesinde rol oynar. 126 tip 2 DM'li hastada yapılan bir araştırmada, 6 aylık bir süre boyunca günlük 2000 IU kolekalsiferol içeren D vitamini takviyesinin uygulanmasının ardından, dolaşımdaki magnezyum düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir (203). Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde D vitamini 20 ng/ml'den yüksek olan hastalarda serum magnezyum seviyesi daha yüksek bulundu.

Ürik asit düzeyi ile D vitamini seviyesi arasında pozitif bir ilişki bulundu. D vitamini 20 ng/ml'den yüksek kişilerde serum ürik asit düzeyi daha yüksek saptandı. Isnuwardana ve arkadaşları literatürdeki D vitamini ve ürik asit ile ilişkili çalışmaları inceleyerek meta analiz şeklinde hazırlamışlardır. Ürik asit ile D vitamini ilişkisi iki yönlü olarak değerlendirilmiştir. Ürik asit arttıkça D vitamini düzeyi artmaktadır veya ürik asiti yüksek kişilerde D vitamini eksikliği riski artmaktadır(204). Çalışmamızda KBH hastaları olmaması nedeniyle ürik asidin D vitamini düzeyini azaltıcı etkisi görülmediği düşünüldü.

Sodyum değeri D vitamini hem 20 ng/ml'den yüksek kişilerde hem de 20 ng/ml'den düşük kişilerde benzerdi fakat istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,042). İtalya'da ayaktan tedavi gören kişilerde retrospektif bir çalışmada serum sodyum düşük olan kişilerde D vitamini eksikliği daha sık bulunmuştur(205). Bizim çalışmamızda anlamlı fark olmamasının nedeni daha genç kişilerde çalışmanın yapılmış olması düşünüldü.

6.ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI

Çalışmamızın önemli bir kısıtlaması, verilerin retrospektif bir şekilde elde edilmiş olmasıdır. Bu durum, hastaların cilt fenotipleri ve güneşlenme miktarları ilgili bilgilerin mevcut olmamasına yol açmıştır. Bu nedenle, güneş ışığından elde edilen miktarın D vitamini yeterliliğini değerlendirmede kritik bir faktör olduğunu düşündüğümüzde, çalışmamızın bu konuda sınırlı olması bir kısıtlama olarak göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızı yaparken hastaların D vitamini takviye kullanıp/kullanmadığı bilgilerine reçetelerine göre karar verildi, bu da hastaların tedavi uyumu ile ilgili bilgilerin sınırlı olmasına sebep oldu. Diğer bir limitasyonumuzda verilerimiz elde edildikten sonra hastaların kronik hastalıklarını ve düzenli kullandıkları ilaçların tespit edilmemesidir. D vitamini laboratuvarında ölçüm yöntemimizin altın standart olan sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) veya sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS) gibi yüksek hassasiyetli ve spesifik analitik yöntemler olmaması da limitasyonlarımız arasındadır.

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda Çanakkale ilindeki yetişkin popülasyonda D vitamini 20 ng/ml'den düşük olan bireylerin belirlenmesini tahmin eden bir makine öğrenmesi modeli geliştirildi. Makine öğrenim modellerinin klasik yöntemlere göre D vitamini <20 ng/ml düzeyini daha iyi tahmin edebileceği gösterildi (F1 %75). Özellikle D vitamini takviye kullanıp/kullanmadığı, mevsimler, BKI, GFR, TSH, albumin, magnezyum, kalsiyum, fosfor ve nötrofil/lenfosit parametrelerine en yüksek performansı gösteren makine öğrenimi yöntemi olan CatBoost algoritmasında öne çıkan değişkenler olduğu saptandı. Geliştirilen modelin klinik uygulamada nasıl kullanılacağına dair daha fazla araştırma yapılması ve modelin etkinliğinin daha geniş bir hasta grubunda test edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, D vitamini düzeylerini tahmin etme konusundaki bilgiyi artırarak, gelecekteki sağlık politikaları ve klinik uygulamalarda daha etkili stratejiler geliştirmeye yönelik bir adım olabilir.

8.KAYNAKÇA

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153–65.
2. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD, Al-Abuws F, Singh M, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2017 Nov;282(5):452–60.
3. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2018 Aug;33(8):1464–9.
4. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med*. 2000 Mar;108(4):296–300.
5. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Aug 27;322(8):736–45.
6. Bhambri R, Naik V, Malhotra N, Taneja S, Rastogi S, Ravishanker U, et al. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2006;9(1):120–7.
7. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583.
8. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA, Kerley CP, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017 Nov;5(11):881–90.
9. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019 Apr;74(4):337–45.
10. Bilinski K, Boyages S. Evidence of overtesting for vitamin D in Australia: an analysis of 4.5 years of Medicare Benefits Schedule (MBS) data. *BMJ Open*. 2013 Jun 20;3(6):e002955.
11. Caillet P, Goyer-Joos A, Viprey M, Schott AM. Increase of vitamin D assays prescriptions and associated factors: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2017 Sep 4;7(1):10361.
12. Crowe FL, Jolly K, MacArthur C, Manaseki-Holland S, Gittoes N, Hewison M, et al. Trends in the incidence of testing for vitamin D deficiency in primary care in the UK: a retrospective analysis of The Health Improvement Network (THIN), 2005-2015. *BMJ Open*. 2019 Jun 4;9(6):e028355.

13. Huber CA, Nagler M, Rosemann T, Blozik E, Nöpflin M, Markun S. Trends in Micronutrient Laboratory Testing in Switzerland: A 7-Year Retrospective Analysis of Healthcare Claims Data. *Int J Gen Med*. 2020 Dec 2;13:1341–8.
14. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jan 14;379(9811):95–6.
15. Bilinski KL, Boyages SC. The rising cost of vitamin D testing in Australia: time to establish guidelines for testing. *Med J Aust*. 2012 Jul 16;197(2):90.
16. Merlijn T, Swart KMA, Lips P, Heymans MW, Sohl E, Van Schoor NM, et al. Prediction of insufficient serum vitamin D status in older women: a validated model. *Osteoporos Int*. 2018;29(7):1539–47.
17. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):187–92.
18. Nessvi S, Johansson L, Jopson J, Stewart A, Reeder A, McKenzie R, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D3 levels in adult New Zealanders with ethnicity, skin color and self-reported skin sensitivity to sun exposure. *Photochem Photobiol*. 2011;87(5):1173–8.
19. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):558S-564S.
20. Hacker-Thompson A, Schloetter M, Sellmeyer DE. Validation of a dietary vitamin D questionnaire using multiple diet records and the block 98 health habits and history questionnaire in healthy postmenopausal women in northern California. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Mar;112(3):419–23.
21. Millen AE, Wactawski-Wende J, Pettinger M, Melamed ML, Tyllavsky FA, Liu S, et al. Predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D Clinical Trial1234. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1324–35.
22. Nabak AC, Johnson RE, Keuler NS, Hansen KE. Can a questionnaire predict vitamin D status in postmenopausal women? *Public Health Nutr*. 2014 Apr;17(4):739–46.
23. Annweiler C, Riou J, Alessandri A, Gicquel D, Henni S, Féart C, et al. Clinical Identification of Geriatric Patients with Hypovitaminosis D: The 'Vitamin D Status Predictor for Geriatrics' Study. *Nutrients*. 2017 Jul;9(7):658.
24. Peiris AN, Bailey BA, Guha BN, Copeland R, Manning T. Can a model predictive of vitamin D status be developed from common laboratory tests and demographic parameters? *South Med J*. 2011 Sep;104(9):636–9.

25. Sohl E, Heymans MW, de Jongh RT, den Heijer M, Visser M, Merlijn T, et al. Prediction of vitamin D deficiency by simple patient characteristics. *Am J Clin Nutr*. 2014 May;99(5):1089–95.
26. Bjørn Jensen C, Thorne-Lyman AL, Vadgård Hansen L, Strøm M, Odgaard Nielsen N, Cohen A, et al. Development and Validation of a Vitamin D Status Prediction Model in Danish Pregnant Women: A Study of the Danish National Birth Cohort. *PLoS ONE*. 2013 Jan 9;8(1):e53059.
27. Narang RK, Gamble GG, Khaw KT, Camargo CA, Sluyter JD, Scragg RKR, et al. A prediction tool for vitamin D deficiency in New Zealand adults. *Arch Osteoporos*. 2020 Dec;15(1):172.
28. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GD, et al. Determinants of vitamin D status in older men living in a subtropical climate. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006 Dec;17(12):1742–8.
29. Lucas JA, Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, et al. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Dec;16(12):1641–8.
30. ryszard s.michalski(professor of computer science and medical information science and director of the artificial intelligence laboratory). *Machine Learning*.
31. Dey D, Diaz Zamudio M, Schuhbaeck A, Juarez Orozco LE, Otaki Y, Gransar H, et al. Relationship Between Quantitative Adverse Plaque Features From Coronary Computed Tomography Angiography and Downstream Impaired Myocardial Flow Reserve by 13N-Ammonia Positron Emission Tomography: A Pilot Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct;8(10):e003255.
32. Kavakiotis I, Tsave O, Salifoglou A, Maglaveras N, Vlahavas I, Chouvarda I. *Machine Learning and Data Mining Methods in Diabetes Research*. *Comput Struct Biotechnol J*. 2017 Jan 1;15:104–16.
33. Zou Q, Qu K, Luo Y, Yin D, Ju Y, Tang H. Predicting Diabetes Mellitus With Machine Learning Techniques. *Front Genet [Internet]*. 2018 [cited 2023 Jan 31];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2018.00515>
34. Krittanawong C, Bomback AS, Baber U, Bangalore S, Messerli FH, Wilson Tang WH. Future Direction for Using Artificial Intelligence to Predict and Manage Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Jul 6;20(9):75.
35. Patino-Alonso C, Gómez-Sánchez M, Gómez-Sánchez L, Sánchez Salgado B, Rodríguez-Sánchez E, García-Ortiz L, et al. Predictive Ability of Machine-Learning Methods for Vitamin D Deficiency Prediction by Anthropometric Parameters. *Mathematics*. 2022 Jan;10(4):616.
36. Ellison DL, Moran HR. Vitamin D: Vitamin or Hormone? *Nurs Clin North Am*. 2021 Mar 1;56(1):47–57.

37. Chipponi JX, Bleier JC, Santi MT, Rudman D. Deficiencies of essential and conditionally essential nutrients. *Am J Clin Nutr.* 1982 May 1;35(5):1112–6.
38. Subramanian S, Rhodes JM, Taylor JM, Milan AM, Lane S, Hewison M, et al. Vitamin D, vitamin D—binding protein, free vitamin D and COVID-19 mortality in hospitalized patients. *Am J Clin Nutr.* 2022 May;115(5):1367–77.
39. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem.* 2017;82:1–46.
40. Kamboj P, Dwivedi S, Toteja GS. Prevalence of hypovitaminosis D in India & way forward. *Indian J Med Res.* 2018 Nov;148(5):548–56.
41. Föcker M, Antel J, Ring S, Hahn D, Kanal Ö, Öztürk D, et al. Vitamin D and mental health in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Sep;26(9):1043–66.
42. Ma P fei, Dai Q, Chu J, Zhuo L, Chen Y, Cheng R, et al. 25-hydroxyvitamin D levels in children of different ages and with varying degrees of *Helicobacter pylori* infection and immunological features. *Front Pediatr.* 2023 Apr 17;11:1157777.
43. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020 Jul 15;12(7):2097.
44. Antico A, Tozzoli R, Giavarina D, Tonutti E, Bizzaro N. Hypovitaminosis D as predisposing factor for atrophic type A gastritis: a case-control study and review of the literature on the interaction of Vitamin D with the immune system. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Jun;42(3):355–64.
45. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2018 Mar 28;31(3):247–60.
46. Vitamin D2 | The Merck Index Online.
47. Shimazawa R, Suzuki T, Dodo K, Shirai R. Design and synthesis of dysidiolide analogs from vitamin D3: novel class of Cdc25A inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004 Jun;14(12):3291–4.
48. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients.* 2013 Jan 10;5(1):111–48.
49. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2010 Jul;21(7):1151–4.
50. OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. *Turk J Endocrinol Metab.* 2016;

51. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. *J Am Med Dir Assoc*. 2007 Feb;8(2):71–5.
52. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*. 1995 Dec 6;274(21):1683–6.
53. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53–8.
54. Kruse K. Endocrine control and disturbances of calcium and phosphate metabolism in children. *Eur J Pediatr*. 1987 Jul;146(4):346–53.
55. Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Apr 11;92(8):3124–6.
56. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol*. 2020 Mar 1;173:113595.
57. Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cited 2023 May 7]. p. 3–33. (Nutrition and Health). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-303-9_1
58. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2194–207.
59. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb 1;104(2):234–40.
60. Biancuzzo RM, Young A, Bibuld D, Cai MH, Winter MR, Klein EK, et al. Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun 1;91(6):1621–6.
61. Bilgen H, Kültürsay N, Türkyılmaz C. Turkish Neonatal Society guideline on nutrition of the healthy term newborn. *Turk Pediatri Arsivi*. 2018;53(Suppl 1):S128–37.
62. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*. 2004 Dec;29(12):664–73.
63. Park CY, Han SN. The Role of Vitamin D in Adipose Tissue Biology: Adipocyte Differentiation, Energy Metabolism, and Inflammation. *J Lipid Atheroscler*. 2021 May;10(2):130–44.

64. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Apr;16(4):234–52.
65. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1201–18.
66. Snijder M, van Dam R, Visser M, Deeg D, Seidell J, Lips P. To: Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R (2005) Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 48:1247–1257. *Diabetologia*. 2006 Jan 1;49(1):217–8.
67. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex (Review Article). *Nephrology*. 2006;11(6):510–5.
68. Azer SM, Vaughan LE, Tebben PJ, Sas DJ. 24-Hydroxylase Deficiency Due to CYP24A1 Sequence Variants: Comparison With Other Vitamin D-mediated Hypercalcemia Disorders. *J Endocr Soc*. 2021 Jul 2;5(9):bvab119.
69. Al-Hashimi N, Abraham S. Cholecalciferol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549768/>
70. Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):2–12.
71. van Driel M, Koedam M, Buurman C j., Roelse M, Weyts F, Chiba H, et al. Evidence that both 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem*. 2006;99(3):922–35.
72. Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2009 Mar 1;7(1):2–19.
73. Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2009 Mar 1;7(1):2–19.
74. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3–5):316–21.
75. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
76. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul 1;523(1):123–33.
77. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S.

78. Dusso AS, Brown AJ. Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am J Kidney Dis.* 1998 Oct 1;32(4):S13–24.
79. Mendes MM, Charlton K, Thakur S, Ribeiro H, Lanham-New SA. Future perspectives in addressing the global issue of vitamin D deficiency. *Proc Nutr Soc.* 2020 May;79(2):246–51.
80. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan 1;106(1):14–29.
81. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int.* 1988 Oct;43(4):199–201.
82. Aguilar-Shea AL. Vitamin D, the natural way. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Feb 1;41:10–2.
83. Rahman A, Elmi A. Air pollutants are negatively associated with vitamin D-synthesizing UVB radiation intensity on the ground. *Sci Rep.* 2021 Nov 2;11(1):21480.
84. Beer RJ, Herrán OF, Villamor E. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in a tropical setting: results from a nationally representative survey. *Am J Clin Nutr.* 2020 Oct 1;112(4):1088–98.
85. Sidiropoulou P, Docea AO, Nikolaou V, Katsarou MS, Spandidos DA, Tsatsakis A, et al. Unraveling the roles of vitamin D status and melanin during Covid-19 (Review). *Int J Mol Med.* 2021 Jan 1;47(1):92–100.
86. Bennett SL, Khachemoune A. Dispelling myths about sunscreen. *J Dermatol Treat.* 2022 Feb 17;33(2):666–70.
87. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl.* 2019 Apr;9(1):20–31.
88. Di Nisio A, De Toni L, Sabovic I, Rocca MS, De Filippis V, Opocher G, et al. Impaired Release of Vitamin D in Dysfunctional Adipose Tissue: New Cues on Vitamin D Supplementation in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jul 1;102(7):2564–74.
89. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690–3.
90. Tayde A, Mittal M, Khadgawat R, Sharma S, Sreenivas V, Rai A. Response to single oral dose vitamin D in obese vs non-obese vitamin D-deficient children. *Eur J Pediatr.* 2021 Apr;180(4):1043–50.
91. Muscogiuri G, Barrea L, Somma CD, Laudisio D, Salzano C, Pugliese G, et al. Sex Differences of Vitamin D Status across BMI Classes: An Observational Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2019 Dec 12;11(12):3034.

92. Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr.* 2019 Feb 1;58(1):433–53.
93. Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Jan;8(1):e134–42.
94. Wakeman M. A Literature Review of the Potential Impact of Medication on Vitamin D Status. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021 Aug 14;14:3357–81.
95. Gustafsson MK, Romundstad PR, Stafne SN, Helvik AS, Stunes AK, Mørkved S, et al. The effect of an exercise program in pregnancy on vitamin D status among healthy, pregnant Norwegian women: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Feb 20;19:76.
96. 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.
97. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006 Aug;116(8):2062–72.
98. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91–104.
99. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma.* 2019 Nov 1;10(6):1082–93.
100. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr 1;87(4):1080S–1086S.
101. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology.* 2011 Oct;134(2):123–39.
102. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):26–34.
103. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1717S–20S.
104. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, et al. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009 Aug 25;120(8):687–98.
105. Holick MF. Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. *J Gen Intern Med.* 2002 Sep;17(9):733–5.

106. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006 Dec;102(1–5):156–62.
107. Vaughan-Shaw PG, O’Sullivan F, Farrington SM, Theodoratou E, Campbell H, Dunlop MG, et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2017 Apr 11;116(8):1092–110.
108. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109–51.
109. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2007 Jul;20(7):817–23.
110. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J*. 2010 Jan;86(1011):18–25; quiz 24.
111. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2002 Nov;16(13):1808–10.
112. Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13):1397–405.
113. Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Dec;34 Suppl 1:S247–257.
114. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6):702–4.
115. Sumethkul K, Boonyaratavej S, Kitumnuaypong T, Angthararuk S, Cheewasat P, Manadee N, et al. The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013 Jun;33(6):1461–7.
116. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019 Apr;180(4):P23–54.
117. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct;32(5):669–84.

118. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):398–417.
119. Bouillon R. How much vitamin D is needed for healthy bones? *J Intern Med*. 2017;282(5):461–4.
120. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):40–9.
121. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003 Apr;22(2):142–6.
122. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Jan;62(1):147–52.
123. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:125–35.
124. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3–5):620–5.
125. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2005 Jan 1;40(1):53–60.
126. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest*. 2000 Mar 1;23(3):173–7.
127. Çelik S, Çelik M, Takır M. Seasonal Variability of Serum 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in the adult population living in Bilecik Province: A Follow-up Study from Turkey. *Medeni Med J*. 2018;
128. Çaykara B, Öztürk G, Mutlu HH. Vitamin D Deficiency to the Age and Season of Turkish Patients Admitted to Family Medicine: A Retrospective Hospital-based Study in Istanbul. *HAYDARPAŞA NUMUNE Med J*. 2022;62(3):290–6.
129. 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 Nov;97(11):3989–95.
130. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014 Dec;39(4):322–50.

131. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health).
132. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment [Internet]. [cited 2023 May 7]. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/2022>
133. Öztürk K, Şahin ME. Yapay Sinir Ağları ve Yapay Zekâ'ya Genel Bir Bakış. Takvim- Vekayi. 2018 Dec 30;6(2):25–36.
134. Pirim AGH. YAPAY ZEKA. Yaşar Üniversitesi E-Derg. 2006 Jun 1;1(1):81–93.
135. Riedl MO. Human-centered artificial intelligence and machine learning. Hum Behav Emerg Technol. 2019;1(1):33–6.
136. İnce H, İmamoğlu SE, İmamoğlu SZ. YAPAY ZEKA UYGULAMALARININ KARAR VERME ÜZERİNE ETKİLERİ: KAVRAMSAL BİR ÇALIŞMA. Int Rev Econ Manag. 2021 Jun 25;9(1):50–63.
137. Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, Jones DT. A guide to machine learning for biologists. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022 Jan;23(1):40–55.
138. Akarsu E. Classification of Coronavirus Disease with Artificial Intelligence and Machine Learning. Avrupa Bilim Ve Teknol Derg. 2022 May 31;(36):6–9.
139. Shipe ME, Deppen SA, Farjah F, Grogan EL. Developing prediction models for clinical use using logistic regression: an overview. J Thorac Dis. 2019 Mar;11(Suppl 4):S574–84.
140. Ringnér M. What is principal component analysis? Nat Biotechnol. 2008 Mar;26(3):303–4.
141. Geliştirme İÜ ve Y. Yapay zeka, Makine Öğrenmesi, Derin Öğrenme nedir? - YeniBizi. 2021.
142. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature. 2015 May;521(7553):436–44.
143. Handelman GS, Kok HK, Chandra RV, Razavi AH, Lee MJ, Asadi H. eDoctor: machine learning and the future of medicine. J Intern Med. 2018;284(6):603–19.
144. Deo RC. Machine Learning in Medicine. Circulation. 2015 Nov 17;132(20):1920–30.
145. Turhost. Makine Öğrenmesi (Machine Learning) Nedir? • Turhost Blog. Turhost Blog. 2020.
146. Sluyter JD, Raita Y, Hasegawa K, Reid IR, Scragg R, Camargo CA. Prediction of Vitamin D Deficiency in Older Adults: The Role of Machine Learning Models. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Oct 1;107(10):2737–47.

147. Salgado CM, Vieira SM, Mendonça LF, Finkelstein S, Sousa JMC. Ensemble fuzzy models in personalized medicine: Application to vasopressors administration. *Eng Appl Artif Intell*. 2016 Mar 1;49:141–8.
148. Silva GFS, Fagundes TP, Teixeira BC, Chiavegatto Filho ADP. Machine Learning for Hypertension Prediction: a Systematic Review. *Curr Hypertens Rep*. 2022 Nov;24(11):523–33.
149. Dritsas E, Trigka M. Machine Learning Methods for Hypercholesterolemia Long-Term Risk Prediction. *Sensors*. 2022 Jul 18;22(14):5365.
150. Gao Q, Yang L, Lu M, Jin R, Ye H, Ma T. The artificial intelligence and machine learning in lung cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2023 May 24;16(1):55.
151. Alimbayev A, Zhakhina G, Gusmanov A, Sakko Y, Yerdessov S, Arupzhanov I, et al. Predicting 1-year mortality of patients with diabetes mellitus in Kazakhstan based on administrative health data using machine learning. *Sci Rep*. 2023 May 24;13(1):8412.
152. Anusha T, Bhavani KS, Hassan RYA, Brahman PK. Ferrocene tagged primary antibody generates electrochemical signal: An electrochemical immunosensing platform for the monitoring of vitamin D deficiency in clinical samples. *Int J Biol Macromol*. 2023 Jun 1;239:124269.
153. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
154. Lundervold AJ, Hillestad EMR, Lied GA, Billing J, Johnsen TE, Steinsvik EK, et al. Assessment of Self-Reported Executive Function in Patients with Irritable Bowel Syndrome Using a Machine-Learning Framework. *J Clin Med*. 2023 May 31;12(11):3771.
155. Hancock JT, Khoshgoftaar TM. CatBoost for big data: an interdisciplinary review. *J Big Data*. 2020;7(1):94.
156. Uddin S, Khan A, Hossain ME, Moni MA. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019 Dec 21;19:281.
157. Cruz JA, Wishart DS. Applications of Machine Learning in Cancer Prediction and Prognosis. *Cancer Inform*. 2007 Feb 11;2:59–77.
158. Ghogh B, Crowley M. Linear and Quadratic Discriminant Analysis: Tutorial [Internet]. *arXiv*; 2019 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <http://arxiv.org/abs/1906.02590>
159. Sorayaie Azar A, Babaei Rikan S, Naemi A, Bagherzadeh Mohasefi J, Pirnejad H, Bagherzadeh Mohasefi M, et al. Application of machine learning techniques for predicting survival in ovarian cancer. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022 Dec 30;22(1):345.

160. Turhan S, Canbek U, Dubektas-Canbek T, Dogu E. Predicting Prolonged Wound Drainage after Hemiarthroplasty for Hip Fractures: A Stacked Machine Learning Study. *Clin Orthop Surg*. 2023 Dec;15(6):894–901.
161. Xu L, Raitoharju J, Iosifidis A, Gabbouj M. Saliency-Based Multilabel Linear Discriminant Analysis. *IEEE Trans Cybern*. 2022 Oct;52(10):10200–13.
162. Lee CH, Mendoza T, Huang CH, Sun TL. Comparative Analysis of Fall Risk Assessment Features in Community-Elderly and Stroke Survivors: Insights from Sensor-Based Data. *Healthc Basel Switz*. 2023 Jul 5;11(13):1938.
163. Torlay L, Perrone-Bertolotti M, Thomas E, Baciú M. Machine learning-XGBoost analysis of language networks to classify patients with epilepsy. *Brain Inform*. 2017 Sep;4(3):159–69.
164. Rufo DD, Debelee TG, Ibenthal A, Negera WG. Diagnosis of Diabetes Mellitus Using Gradient Boosting Machine (LightGBM). *Diagn Basel Switz*. 2021 Sep 19;11(9):1714.
165. Elshewey AM, Shams MY, Tawfeek SM, Alharbi AH, Ibrahim A, Abdelhamid AA, et al. Optimizing HCV Disease Prediction in Egypt: The hyOPTGB Framework. *Diagn Basel Switz*. 2023 Nov 13;13(22):3439.
166. Peng C, Cheng Q. Discriminative Ridge Machine: A Classifier for High-Dimensional Data or Imbalanced Data. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*. 2021 Jun;32(6):2595–609.
167. Dinh A, Miertschin S, Young A, Mohanty SD. A data-driven approach to predicting diabetes and cardiovascular disease with machine learning. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019 Nov 6;19(1):211.
168. (PDF) A Probabilistic Interpretation of Precision, Recall and.
169. Smolina A, Illarionova S, Shadrin D, Kedrov A, Burnaev E. Forest age estimation in northern Arkhangelsk region based on machine learning pipeline on Sentinel-2 and auxiliary data. *Sci Rep*. 2023 Dec 13;13(1):22167.
170. Sancar N, Tabrizi SS. Machine learning approach for the detection of vitamin D level: a comparative study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2023 Oct 16;23:219.
171. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*. 2010 Dec 23;10:782.
172. Díaz-López A, Paz-Graniel I, Alonso-Sanz R, Marqués Baldero C, Mateos Gil C, Arijia Val V. Vitamin D deficiency in primary health care users at risk in Spain. *Nutr Hosp*. 2021;
173. Kuwabara A, Tsugawa N, Mizuno K, Ogasawara H, Watanabe Y, Tanaka K. A simple questionnaire for the prediction of vitamin D deficiency in Japanese adults (Vitamin D Deficiency questionnaire for Japanese: VDDQ-J). *J Bone Miner Metab*. 2019 Sep;37(5):854–63.

174. Aypak C, Yikilkan H, Dicle M, Onder O, Gorpelioglu S. The relationship of vitamin D status with body mass index among obese adults / Eriskin Obez Hastalarda D vitamini Duzeyinin Vucut Kitle Indeksi ile Iliskisi. Med Bull Haseki. 2013 Sep 1;51(3):95–9.
175. Naureen G, Sanders KM, Busija L, Scott D, Lim K, Talevski J, et al. Prediction models and questionnaires developed to predict vitamin D status in adults: a systematic review. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2020 Dec;31(12):2287–302.
176. Çubukçu M, Türe E, Yazıcıoğlu B, Yavuz E. The Relationship of Vitamin D Status with Body Mass Index Among Obese Patients Registered to the Obesity Center. Turk J Fam Pract [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 16]; Available from: <https://www.turkailehekderg.org/jvi.aspx?un=TAHD-42714&volume=25&issue=2>
177. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. Endocrine. 2008 Feb;33(1):90–4.
178. Bell NH, Shaw S, Turner RT. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the hepatic production of 25-hydroxyvitamin D in man. J Clin Invest. 1984 Oct;74(4):1540–4.
179. Viprey M, Merle B, Riche B, Freyssenge J, Rippert P, Chakir MA, et al. Development and Validation of a Predictive Model of Hypovitaminosis D in General Adult Population: SCOPYD Study. Nutrients. 2021 Jul 23;13(8):2526.
180. Çetin M, Kiyak E. Determination of Life Styles of Individuals with Vitamin D Deficiency. Turk J Osteoporos. 2022 Apr 1;28(1):11–8.
181. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. Osteoporos Int. 2009 Jan 1;20(1):133–40.
182. Türe E, Müderrisoğlu S, Acı R, Çubukçu M, Erdem MA. Evaluation of Vitamin D Levels in Adolescents and Children According to Age, Sex and Seasonal Characteristics. Ank Med J. 2020;20(2):380–6.
183. Yanik B, Geler D, Gök H, Yalçın P. OSTEOPOROZ POLİKLİNİĞİNE BAĞLI HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ.
184. Danese VC, Pepe J, Ferrone F, Colangelo L, De Martino V, Nieddu L, et al. The Mutual Interplay between Bone, Glucose and Lipid Metabolism: The Role of Vitamin D and PTH. Nutrients. 2023 Jan;15(13):2998.
185. Kim SG, Kim GS, Lee JH, Moon AE, Yoon H. The relationship between vitamin D and estimated glomerular filtration rate and urine microalbumin/creatinine ratio in Korean adults. J Clin Biochem Nutr. 2018 Jan;62(1):94–9.

186. Lee J, Bae EH, Kim SW, Chung W, Kim YH, Oh YK, et al. The association between vitamin D deficiency and risk of renal event: Results from the Korean cohort study for outcomes in patients with chronic kidney disease (KNOW-CKD). *Front Med*. 2023 Feb 16;10:1017459.
187. Rafiq S, Jeppesen PB. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2018 Jan;10(1):59.
188. Dong Y, Wang X, Zhang L, Chen Z, Zheng C, Wang J, et al. High-sensitivity C reactive protein and risk of cardiovascular disease in China-CVD study. *J Epidemiol Community Health*. 2019 Feb;73(2):188–92.
189. Amer M, Qayyum R. Relation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and C-Reactive Protein in Asymptomatic Adults (From the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol*. 2012 Jan 15;109(2):226–30.
190. Laird E, O'Halloran AM, Molloy AM, Healy M, Bourke N, Kenny RA. Vitamin D status & associations with inflammation in older adults. *PloS One*. 2023;18(6):e0287169.
191. Bahadorpour S, Hajhashemy Z, Saneei P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and dyslipidemia: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutr Rev*. 2023 Jan 1;81(1):1–25.
192. Shimmi SC, Eldosouky H f, Hossain Parash MT, Wan Saudi WS. Probability of Concurrent Deficiency of Vitamin D and Iron in Hypothyroidism: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 15(4):e37152.
193. Talaei A, Ghorbani F, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(5):584–8.
194. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):391–7.
195. Ahn SM, Byun K, Cho K, Kim JY, Yoo JS, Kim D, et al. Human Microglial Cells Synthesize Albumin in Brain. *PLoS ONE*. 2008 Jul 30;3(7):e2829.
196. Li X, Cao X, Ying Z, Zhang J, Sun X, Hoogendijk EO, et al. Associations of Serum Albumin With Disability in Activities of Daily Living, Mobility and Objective Physical Functioning Regardless of Vitamin D: Cross-Sectional Findings From the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *Front Nutr*. 2022 Feb 24;9:809499.
197. Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. 2002 Oct;3(10):1458–63.

198. Thomas CE, Guillet R, Queenan RA, Cooper EM, Kent TR, Pressman EK, et al. Vitamin D status is inversely associated with anemia and serum erythropoietin during pregnancy¹². *Am J Clin Nutr*. 2015 Nov;102(5):1088–95.
199. Kucukay MB, Alanli R. Vitamin D Replacement Effect on Platelet Counts. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. 2021 Sep;31(9):1064–8.
200. Wang S, Shen T, Xi B, Shen Z, Zhang X. Vitamin D affects the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2021 Feb;12(2):254–65.
201. Akimbekov NS, Digel I, Sherelkhan DK, Razzaque MS. Vitamin D and Phosphate Interactions in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1362:37–46.
202. ALbuloshi T, Kamel AM, Spencer JPE. Factors Associated with Low Vitamin D Status among Older Adults in Kuwait. *Nutrients*. 2022 Aug 15;14(16):3342.
203. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Khan N, Alfawaz HA, Al-Ajlan AS, Yakout SM, et al. Vitamin D Supplementation and Serum Levels of Magnesium and Selenium in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Gender Dimorphic Changes. *Int J Vitam Nutr Res*. 2014 Apr;84(1–2):27–34.
204. Isnuwardana R, Bijukchhe S, Thadanipon K, Ingsathit A, Thakkestian A. Association Between Vitamin D and Uric Acid in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2020 Oct;52(10):732–41.
205. Cervellin G, Salvagno G, Bonfanti L, Bonelli P, Guidi GC, Lippi G. Association of Hyponatremia and Hypovitaminosis D in Ambulatory Adults. *J Med Biochem*. 2015 Oct;34(4):450–4.