



Kanıtı Dayalı Laboratuvar: D Vitamini Yetersizlik Sınırlarının Belirlenmesi

Evidence-Based Laboratory: Determining the Insufficiency Level of Vitamin D

Eren Vurgun, Osman Evliyaoğlu, Sembol Yıldırım*

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

Öz

Amaç: Türkiye’de yaşayan erişkinlerde D vitamini yetersizliğinin ve eksikliğinin tanımları açısından D vitamini düzeylerinin paratiroid hormon ile olan ilişkisine ait çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz de paratiroid hormon düzeyinin 25-hidroksi vitamin D düzeyine göre sapma noktasını saptayıp, coğrafyamızdaki D vitamini yetersizliğinin ve eksikliğinin sınır değerleri açısından literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Yöntemler: Laboratuvar yazılım sisteminden 01.03.2015 ile 01.06.2015 tarihleri arasında çalışılmış tetkikleri olan hastalar tarandı. Eş zamanlı olarak istenmiş olan tetkiklerinden; kalsiyum, inorganik fosfat, kreatinin, intakt paratiroid hormon düzeyleri referans aralıkları içerisinde olup, 25-hidroksi vitamin D düzeyi <50 ng/mL olan 18 yaşından büyük 803 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Yirmi beş-hidroksi vitamin D düzeyi 15-10 ile 10-5 ng/mL olan gruplardaki intakt paratiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,05$). 25-hidroksi vitamin D düzeyleri 30 ile 10 ng/mL arasında iken, intakt paratiroid hormon düzeyleri arasındaki anlamlı farklılığın 22 ng/mL düzeyinde yani 50-22 ile 22-10 ng/mL grupları arasında başladığı tespit edildi ($p=0,01$). Böylece, azalan 25-hidroksi vitamin D düzeylerine anlamlı intakt paratiroid hormon artışının ilk olarak 22 ng/mL düzeyinde olduğu ve daha sonra ilk artışa göre de anlamlı ikinci artışın 10 ng/mL düzeyinde olduğu tespit edildi.

Sonuç: D vitamini yetersizliği ve eksikliği tanılarının doğru konulabilmesi için D vitamini regülasyonunda rol alan paratiroid hormonun da değerlendirilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

Anahtar Sözcükler: D vitamini eksikliği, paratiroid hormon, kalsiyum

Abstract

Aim: There is lack of studies on the relationship between parathyroid hormone and vitamin D levels for defining deficiency and insufficiency of vitamin D in adults living in Turkey. Therefore, we searched for threshold value of 25-hydroxyvitamin D concentration below which parathyroid hormone levels would significantly increase.

Methods: Between the dates of 01.03.2015 and 01.06.2015, the results of patients older than 18 years were scanned from the laboratory information system. Eight hundred three patients, whose simultaneously analyzed serum levels of calcium, inorganic phosphate, creatinine and intact parathyroid hormone were within the reference ranges and 25-hydroxyvitamin D was <50 ng/mL, were included in the study.

Results: There was a significant difference in intact parathyroid hormone levels between subjects with 25-hydroxyvitamin D levels of 15-10 and those with 10-5 ng/mL ($p=0,05$). A significant increase in intact parathyroid hormone levels ($p=0,01$) was found to start with a 25-hydroxyvitamin D level below 22 ng/mL within the range of 30 to 10 ng/mL. Consequently, we determined the first 25-hydroxyvitamin D threshold in which intact parathyroid hormone levels significantly increase to be 22 ng/mL and the second threshold as 10 ng/mL.

Conclusion: Evaluation of parathyroid hormone which has a major role in the regulation of vitamin D should be done to define and diagnose vitamin D deficiency and insufficiency correctly.

Keywords: Vitamin D deficiency, parathyroid hormone, calcium

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Eren Vurgun
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 314 55 55 E-posta: eren_vurgun@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12 Ocak 2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14 Ocak 2016

Sunulduğu Kongre: Araştırmamızın özeti, Türk Klinik Biyokimya Derneği'nin 15-17 Ekim 2015 tarihinde Obeziteye Klinik Biyokimyasal Yaklaşım Sempozyumu'nda poster olarak sunulmuştur.

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Giriş

D vitamininin fizyolojik etkileri ve diğer metabolik yollardaki rolleri ile ilgili bilgiler arttıkça D vitamini düzeylerinin belirlenip değerlendirilmesi de daha önemli bir hale gelmiştir (1). D vitamini eksikliği ve bu durumun insan sağlığı üzerine olan etkileri tüm dünyanın ilgi odağında olup tartışılmaya devam edilmektedir (2-7). Ancak D vitamini eksikliğini tanımlama hala tam olarak ortaya konulabilmiş değildir (8). Günümüzde bireyin D vitamini durumunu gösteren en uygun parametrenin 25-hidroksi vitamin D (25-OH D) olduğu kabul edilmektedir (8).

Geleneksel olarak D vitamini eksikliği, serum 25-OH D düzeyinin <10 ng/mL (<25 nmol/L) olması olarak tanımlanmaktadır, çünkü bu düzeyin altındaki değerler rikets veya osteomalazi ile ilişkilendirilmiştir (9-11). Dünya Sağlık Örgütü'nde, 20 ng/mL (50 nmol/L) altındaki D vitamini düzeylerini yetersizlik ve 10 ng/mL (25 nmol/L) altındaki D vitamini düzeylerini de eksiklik olarak tanımlamıştır (12). Bununla birlikte; Pediatrik Endokrin Derneği, Endokrin Derneği ve Amerika Tıp Enstitüsü kuruluşları ise 10 ng/mL (25 nmol/L) ile 30 ng/mL (75 nmol/L) arasında değişmekte olan farklı D vitamini yetersizlik ve eksiklik sınır değerlerini benimsemişlerdir (13-15).

Bu sınır değerler genellikle erişkinlerde yapılmış olan çalışmalarda D vitamini düzeylerinin kırık riski, intestinal kalsiyum absorpsiyonu veya kemik mineral dansitesi ile ilişkilendirilmesine dayanmaktadır (2,3,16-19). Seçilmiş olan sınır değerler, bu çalışmalara ek olarak; 25-OH D düzeyi 15-30 ng/mL (37,5-75 nmol/L) aralığında değişen tanımlamalarıyla birlikte bu seviyelerin altına indiğinde, yükselen serum paratiroid hormon (PTH) düzeylerinin gözlemlenmesi ile de metabolik açıdan desteklenmektedir (17,19-24).

Plazma 25-OH D ve serum PTH düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu çok iyi bilinmektedir (25,26). Bu yüzden PTH düzeyinin 25-OH D düzeyine göre sapma noktası, D vitaminin yeterlilik ve eksiklik tanımları açısından iyi bir bilgi verecektir. Klinik olarak D vitamini eksiklik ve yetersizlik sınır değerlerinin tanımlandığı bazı çalışmalar, bütün vücuttaki kalsiyum regülasyonunu sağlayan en önemli sistem olduğu için, 25-OH D'nin PTH'yi maksimal süprese ettiği düzeylere dayanmaktadır (1).

Türkiye'de yaşayan erişkinlerde D vitamini yetersizliğinin ve eksikliğini tanımlama açısından D vitamini düzeylerinin PTH ile olan ilişkisine ait çalışmalara ihtiyaç olduğundan bu ilişkiyi araştırmayı planladık. PTH düzeyinin 25-OH D düzeyine göre sapma noktasını saptayıp, coğrafyamızdaki D vitamini yetersizliğinin ve eksikliğini sınır değerleri açısından literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Yöntemler

İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi servis ve polikliniklerinden, 01.03.2015 ile 01.06.2015

tarihleri arasında, eş zamanlı olarak istenip Tıbbi Biyokimya laboratuvarında çalışılmış olan kalsiyum (Ca), inorganik fosfat (P), kreatinin, intakt PTH (iPTH) ve 25-OH D tetkikleri olan 18 yaşından büyük hastaların sonuçları laboratuvar yazılım sisteminden retrospektif olarak tarandı.

D vitamini ile iPTH arasındaki fizyolojik ilişkiyi daha doğru gösterebilmek adına, sabah açlık kanlarından eş zamanlı olarak istenmiş olan tetkiklerinden bu sistemi etkileyen Ca, P ve kreatinin ile birlikte iPTH düzeyleri referans aralıkları içerisinde olan ve 25-OH D düzeyleri toksisite riski olan 80 ng/mL'nin (200 nmol/L) altında olan 811 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Böylece D vitamini ile iPTH arasındaki ilişkiyi yanlış yorumlamamıza neden olabilecek olan paratiroid bezi hastalıkları ve/veya böbrek fonksiyon bozuklukları olan hastalar dışlanmış oldu. Osteopeni/osteoporoz gibi D vitamini yetersizliği veya eksikliğini sebep olduğu hastalıklar ise, D vitamini düzeylerini etkileyen birer sebep değil sonuç olduklarından, çalışmaya dahil edildiler.

Ancak 25-OH D düzeyi 50 ile 80 ng/mL (125-200 nmol/L) arasında olan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan sadece sekiz hasta sistemimizde mevcut olduğundan ve istatistiksel olarak sayıca yetersiz bulunduğundan bu sekiz hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen 803 hastanın da 25-OH D düzeyleri <50 ng/mL (125 nmol/L) idi.

Serum Kalsiyum Düzeyi

CA2 kiti kullanılarak fotometrik olarak Cobas c702 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe ölçülmüştü. Erişkinler için referans aralığı 8,4-10,2 mg/dL (2,10-2,55 mmol/L) olarak kabul edildi.

Serum Fosfat Düzeyi

PHOS2 kiti kullanılarak fotometrik olarak Cobas c702 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe ölçülmüştü. Erişkinler için referans aralığı 2,7-4,5 mg/dL (0,85-1,45 mmol/L) olarak kabul edildi.

Serum Kreatinin Düzeyi

CREJ2 kiti kullanılarak Jaffe yöntemi ile kolorimetrik olarak Cobas c702 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe ölçülmüştü. Erişkinler için referans aralığı; erkeklerde 0,72-1,25 mg/dL (63-110 µmol/L), kadınlarda 0,57-1,11 mg/dL (50-98 µmol/L) olarak kabul edildi.

Serum İntakt Paratiroid Hormon Düzeyi

iPTH kiti kullanılarak elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi ile Cobas e602 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe ölçülmüş idi. Erişkinler için referans aralığı 15-65 pg/mL (1,6-6,9 pmol/L) olarak kabul edildi.

Plazma 25-hidroksi Vitamin D Düzeyi

Zivak 25-OH Vitamin D₂/D₃ likid kromatografi-kütle spektrometre/kütle spektrometre (LC MS/MS) analiz kiti

kullanılarak ONH-100A LC MS/MS analizöründe (Zivak Technologies, Kocaeli, Türkiye) ölçülmüş idi.

Plazma 25-OH D düzeyinin 80 ng/mL (200 nmol/L) ve üzerinde olması toksisite riski olarak kabul edildi.

Kullanılmış olan tüm yöntemlerin laboratuvar içi varyasyon katsayıları (%CV) < %3 idi.

İstatistiksel Analiz

Plazma 25-OH D düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediğinin tespiti için, 25-OH D düzeyleri normal dağılım göstermediğinden, grupların karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Plazma 25-OH D düzeylerinin 5 ve 10 ng/mL'lik aralıklarla gruplandırılmasına göre iPTH düzeyleri arasındaki anlamlı farklılıkları tespit edebilmek için, iPTH düzeyleri normal dağılım gösterdiğinden, tek-yönlü ANOVA testi yapıldı. ANOVA testinde anlamlı sonuç çıkması halinde gruplar arasında ikişerli olarak Student-t testi yapılarak bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğu tespit edildi. Sınır değerlerin belirlenmesinde ise Student-t testine göre gruplar arasında anlamlı farklılığın ilk olarak ortaya çıktığı değer seçildi.

Plazma 25-OH D düzeylerine göre grupların iPTH düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için doğrusal regresyon analizi yapıldı, korelasyon katsayısı olarak R değeri ve belirtme katsayısı olarak da R2 değerleri verildi. Bütün istatistiksel testler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) ile yapıldı ve tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen kişilerin 714'ü (%89) kadın, 89'u (%11) erkek olup; tüm grubun yaş ortalaması 51 ± 15 (18-90) idi. On sekiz-altmış beş yaş arasında olan 622 (%77,5) kişi varken, 65 yaş üzerinde olan 181 (%22,5) kişi vardı (Tablo 1).

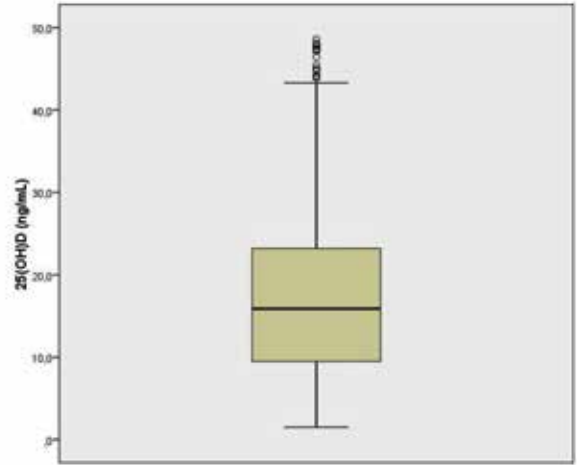
Plazma 25-OH D düzeyleri arasında yaşa ($p=0,38$) ve cinsiyete ($p=0,29$) göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Tüm olguların 25-OH D düzeylerinin medyan değeri 15,9 ng/mL olarak bulundu (Şekil 1). Tüm olguların serum iPTH düzeylerinin ortalaması $42,9 \pm 11,9$ (15,3-64,9) pg/mL olarak tespit edildi (Şekil 2).

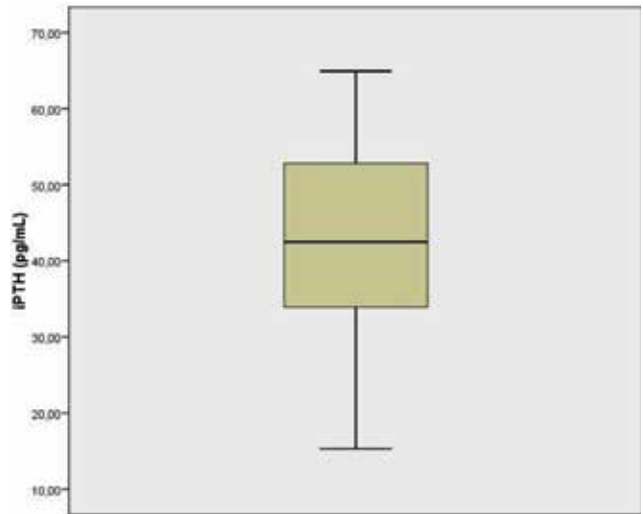
iPTH düzeylerinin, 25-OH D düzeylerinin 50-30, 30-20, 20-10, 10-0 ng/mL olarak gruplandırılmasına göre karşılaştırılması sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0,001$) tespit edildi (Şekil 3).

iPTH düzeylerindeki anlamlı farklılıkları tespit etmek için D vitamini düzeyine göre oluşturulmuş grupları karşılaştırdığımızda; 25-OH D düzeyleri 50-30 ile 30-20 ng/mL grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilirken ($p=0,39$), 20-10 ile 10-0 ng/mL grupları arasında ve 30-20 ile 20-10 ng/mL grupları arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,009$ ve $p=0,02$) (Tablo 2).

iPTH ortalamaları ile 25-OH D düzeyleri arasında yapılan lineer regresyon analizinde, $R=-0,89$ ve $R^2=0,80$ olarak



Şekil 1. 25-OH D ve intakt paratiroid hormon düzeylerinin dağılımı



Şekil 2. 25-OH D ve intakt paratiroid hormon düzeylerinin dağılımı
iPTH: intakt paratiroid hormon

Tablo 1. 25-OH D düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

25-OH D (ng/mL)		Medyan (25-75. persentil)
Cinsiyet	Kadın (n=714)	16,4 (11,3-23,5)
	Erkek (n=89)	15,6 (9,2-23,2)
Yaş	18-65 (n=622)	15,3 (9,1-23,2)
	>65 (n=181)	16,5 (10,2-24,2)
25-hidroksi vitamin D		

bulunup iPTH ortalamaları ile 25-OH D düzeyleri arasında yüksek derecede negatif bir ilişki olduğu gösterildi (Şekil 4).

iPTH düzeylerinin, 25-OH D düzeylerinin 50-30, 30-25, 25-20, 20-15, 15-10, 10-5 ve 5-0 ng/mL olarak gruplandırılmasına göre karşılaştırılması için yapılan karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,001$). Plazma; 25-OH D düzeyleri 5-0 ile 10-5 ng/mL grupları arasında ve 15-10 ile 20-15 ng/mL grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilirken ($p=0,87$ ve $p=0,70$), 10-5 ile 15-10 ng/mL grupları arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,05$). Böylece 10 ng/mL 25-OH D düzeyinde anlamlı iPTH artışı gösterilmiş oldu. Yirmi-on beş ile 25-20, 30-25 ve 50-30 ng/mL grupları arasındaki iPTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı (sırasıyla $p=0,17$, $p=0,12$ ve $p=0,48$) tespit edildi (Tablo 3).

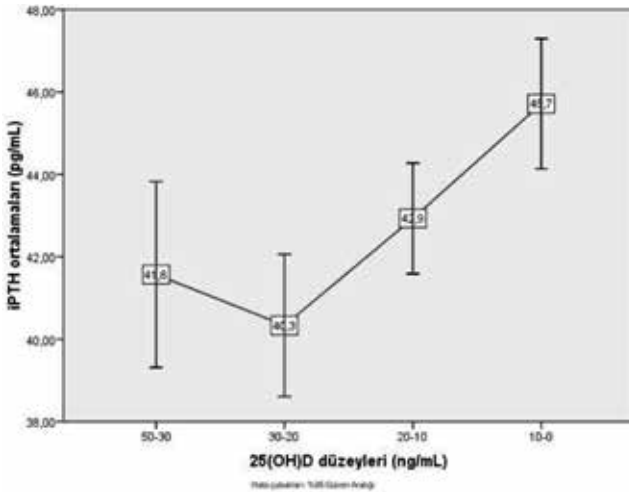
Plazma 25-OH D düzeyleri 30 ile 10 ng/mL düzeyleri arasındaki iPTH artışının hangi seviyede anlamlı olarak başladığını tespit edebilmek için anlamlı iPTH artışının gösterilmiş olduğu 10 ng/mL düzeyinin altında 25-OH D'ye sahip olan olgular dışlandı. Geriye kalan tüm olgular dahil edilerek ($50 \geq 25\text{-OH D} \geq 10$ ng/mL), 1 ng/mL aralıklarla sınır değer seçilerek yapılan sıralı karşıştırmalarda iPTH

düzeyleri arasındaki anlamlı farklılığın 22 ng/mL 25-OH D düzeyinde yani 50-22 ile 22-10 ng/mL grupları arasında ($p=0,01$) başladığı tespit edildi. Böylece, azalan 25-OH D düzeylerine anlamlı iPTH artışının ilk olarak 22 ng/mL düzeyinde olduğunu ve daha sonra ilk artışa göre de anlamlı ikinci artışın 10 ng/mL düzeyinde olduğu tespit edildi.

Tartışma

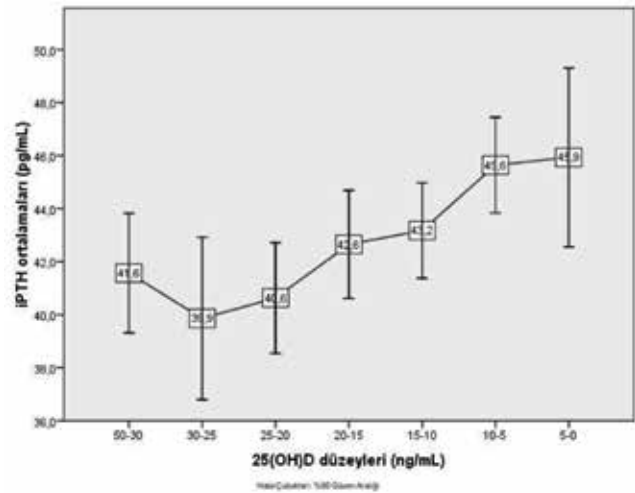
Günümüzde D vitamini yetersizliği ve eksikliği tüm dünyada epidemik olarak kabul edilmektedir (3). 25-OH D test istemleri, tüm dünyada her geçen yıl katlanarak artmaktadır, dolayısıyla yükselen bir maliyet de söz konusu olmaktadır (27). Bu nedenlerle D vitamini yetersizliği ve eksikliği tanılarının doğru konulması son derece önemlidir.

Kandaki 25-OH D düzeyi, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye (1,25(OH)2D) göre daha uzun yarı ömrü (~15 gün) ve daha gevşek regülasyona sahip olduğundan vücuttaki D vitamini depolarını gösteren en iyi belirteç olarak kabul edilmektedir (28,29). Plazma 1,25(OH)2D düzeyleri; iPTH, kalsiyum ve fosforun uyarıcı etkileriyle daha sıkı bir regülasyona sahip olmakla beraber kanda göreceli olarak daha kısa biyolojik



Şekil 3. 25-OH D gruplarına göre intakt paratiroid hormon ortalamaları

iPTH: İntakt paratiroid hormon



Şekil 4. 25-OH D alt gruplarına göre intakt paratiroid hormon ortalamaları

iPTH: İntakt paratiroid hormon

Tablo 2. 25-OH D gruplarına göre intakt paratiroid hormon düzeyleri

Gruplar	25-OH D (ng/mL)	iPTH (pg/mL)	
		Ortalama \pm standart sapma	Alt sınır-üst sınır (%95 güven aralığında)
I	50-30 (n=103)	41,5 \pm 11,5	39,3-43,8
II	30-20 (n=177)	40,3 \pm 11,6	38,6-42,0
III	20-10 (n=304)	42,9 \pm 11,9*	41,5-44,2
IV	10-0 (n=219)	45,7 \pm 11,8**	44,1-47,2

*: II. grup ile III. grup arası $p=0,02$, **: III. grup ile IV. grup arası $p=0,009$, iPTH: İntakt paratiroid hormon

yarı ömre (~15 saat) sahiptir (28,29). Aslında bu durum, D vitamini yetersizliği veya eksikliğine fizyolojik iPTH yanıtını değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken bir durum olabilir. Bu yüzden, yapılacak olan benzeri çalışmalarda bulguların destekleyicisi olarak 1,25(OH)₂D düzeylerinin de çalışmalara dahil edilmesi önerilir.

D vitamini düzeylerinin; yaşa, cinsiyete, ırka, mevsimlere göre değişkenlik gösterdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (30-33). Çalışmamızda sadece ilkbahar mevsimi olarak üç aylık süreç değerlendirilmiştir. Yaz aylarında çok artan ve kış aylarında çok azalan güneş ışınlarına bağlı olarak, yarı ömrü ~15 gün olan 25-OH D düzeylerinin değişebileceği göz önünde bulundurulsa da; iPTH yanıtı kan dolaşımındaki aktif D vitamini kontrolündeki kalsiyum absorpsiyonuna bağlı olarak kalsiyum algılayıcı reseptör üzerinden gerçekleşir (34). Bu durumda önemli olan o anda vücuttaki D vitamini depolarını gösteren en iyi belirteç olan 25-OH D düzeylerine eş zamanlı olarak iPTH'nin verdiği yanıtıdır. Bu bilgiler çerçevesinde çalışmamızda 25-OH D düzeylerine verilen iPTH yanıtı sadece ilkbahar aylarında gösterilmiş olsa da diğer aylarda da yanıt verilen sınır değerlerin değişmeyeceği kanaatini taşımaktayız. Bu açıdan, mevsimsel olarak iPTH sapma değerlerinin farklı olup olmadığını ve D vitamini yetersizliği veya eksikliğinin mevsimsel sınır değerlerine gerek olup olmadığını tespit etmek için tüm mevsimlerde yapılacak karşılaştırmalı benzer çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Son dönemde, çeşitli ırksal ve etnik popülasyonlarda yapılmış olan iki çalışmada da iPTH düzeylerinin maksimal süprese olduğu 25-OH D seviyelerinin Afrika asıllı Amerikalı grupta beyaz ırka göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (30,31). Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES) katılımcılarından yararlanılarak Gutierrez ve ark. (31) tarafından; 4,305 beyaz, 2,025 Meksika asıllı Amerikalı ve 2,081 Afrika asıllı Amerikalı olmak üzere geniş çaplı bir popülasyonda 25-OH D ve iPTH düzeylerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Yaş, cinsiyet, vücut kitle

indeksi, kreatinin, kalsiyum alımı ve kan örneğinin alındığı mevsim göz önüne alınarak yapılan tüm gruplarda 20 ng/mL'nin altındaki 25-OH D düzeylerindeki her bir birimlik artışa karşı anlamlı iPTH azalışı gösterilmiş iken, 20 ng/mL'nin üzerindeki 25-OH D düzeylerindeki her 1 birimlik artışa karşı anlamlı iPTH azalışının sadece beyaz ırkta olduğu tespit edilmiştir (31). Bu sonuçlar da beyaz ırkta anlamlı iPTH yanıtının 25-OH D seviyeleri 20 ng/mL'den büyük olan bir sınır değer altına düştüğünde başladığını ifade etmektedir. Wright ve ark. (1) tarafından yapılmış olan başka bir çalışmada ise 25-OH D düzeyleri yaklaşık sınır değerler olarak Afrika asıllı Amerikalılarda 20 ng/mL'nin ve beyaz ırkta ise 30 ng/mL'nin üzerinde iken iPTH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda erişkinler arasında yaşa ve cinsiyete göre 25-OH D düzeyleri arasında, Türkiye'de yapılan benzer bir çalışmada olduğu gibi anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (35). Çalışmamızdaki erkek cinsiyet popülasyonunun sayısının az olduğunun da unutulmaması gerekir ancak bunun sebebi de, kadınların çok daha fazla osteopeni/osteoporoz riski altında bulunuyor olmaları dolayısıyla, 25-OH D test istemi yapılan hasta grubunun çoğunluğunu kadınların oluşturmasıdır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, erişkinler için yaşa veya cinsiyete göre ayrı referans aralıkların belirlenmesine gerek olmadığını ortaya koymaktadır.

Ölçülen 25-OH D düzeylerinde çalışma metodları arasında da farklılıklar bulunduğu ortaya konmuş olup; Sadat-Ali ve ark. (36) tarafından yapılmış olan çalışmada 25-OH D vitamini eksikliği veya yetersizliği tanıları; HPLC LC-MS ölçümü ile konulmuş olan tüm olguların iPTH seviyeleri yüksek bulunmuşken, CLIA ve RIA ölçümleri ile konulmuş olan olgularda ise iPTH düzeyleri yüksek oranda normal olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki 25-OH D düzeylerinin ölçümünde altın standart yöntem olan LC-MS/MS metodunun kullanılmış olması nedeniyle, çalışmamızda bulunan sınır değerlerin diğer metodların

Tablo 3. 25-OH D alt gruplarına göre intakt paratiroid hormon düzeyleri

Gruplar	25-OH D (ng/mL)	iPTH (pg/mL)	
		Ortalama ± standart sapma	%95 güven aralığı alt sınır-üst sınır
I	50-30 (n=103)	41,5±11,5	39,3-43,8
IIa	30-25 (n=68)	39,8±12,6	36,7-42,9
IIb	25-20 (n=109)	40,6±10,9	38,5-42,7
IIIa	20-15 (n=141)	42,6±12,2	40,6-44,6
IIIb	15-10 (n=163)	43,1±11,6	41,3-44,9
IVa	10-5 (n=167)	45,6±11,7*	43,8-47,4
IVb	5-0 (n=52)	45,9±12,1	42,5-49,3

*: IIIb. grup ile IVa. grup arası p=0,05, iPTH: İntakt paratiroid hormon

kullanıldığı çalışmalara göre daha doğru ve güvenilir olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı gibi görünen bir durum, çalışmaya dahil edilen hastaların D vitamini takviyesi almadıklarının bilinmiyor olmasıdır. Ancak, hem 25-OH D düzeyleri <50 ng/mL olan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması hem de tüm hastaların 25-OH D düzeylerinin ortalamasının beklenenden düşük olması, en azından çoğu hastanın D vitamini takviyesi almadığını düşündürmektedir. Ayrıca hastaların bir kısmı tarafından D vitamini takviyesi alınıyor olsa dahi, 25-OH D ve iPTH düzeyleri eş zamanlı olarak ölçüldüğünden; iPTH yanıtı ölçüldüğü anda, kandaki düzeyi alınmış olan takviyeye bağlı olarak zaten değişmiş olan 25-OH D düzeylerine göre gerçekleşmiş olacaktır. Bu durumda hastalar tarafından D vitamini takviyesi alınıp alınmadığına göre iPTH yanıtı verilen 25-OH D sınır değerlerinin değişmeyeceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Ülkemizde de yaygın olarak kabul edilmekte olan 20 ng/mL D vitamini yetersizlik sınırını, azalan 25-OH D düzeylerine PTH yanıtının başladığı 22 ng/mL sınırına çektiğimiz zaman, çalışma popülasyonumuzdaki $20 \leq 25\text{-OH D} < 22$ ng/mL'ye sahip olan 56 kişilik (%6,9) grubun da ek olarak tedavi alması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak D vitamini yetersizliği ve eksikliği tanılarının doğru konulabilmesi için D vitamini regülasyonunda rol alan PTH'nin de değerlendirilmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Olası risk faktörleri ve komplikasyonları değerlendirildikten sonra hastalara ve sağlıklı insanlara D vitamini yetersizliği/eksikliği tanılarının, 25-OH D düzeyini etkileyen faktörler göz önüne alınarak, doğru şekilde konulması ve sadece gerekli olduğu hallerde uygun dozlarda tedavilerin verilmesi son derece önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğundan etik kurul onayına gerek duyulmamıştır. Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olarak laboratuvar yazılım sistemi üzerinden yapıldığından alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Osman Evliyaoğlu, Eren Vurgun. Dizayn: Sembol Yıldırım, Eren Vurgun. Veri Toplama veya İşleme: Eren Vurgun. Analiz veya Yorumlama: Osman Evliyaoğlu, Eren Vurgun, Sembol Yıldırım. Literatür Arama: Eren Vurgun, Yazan: Eren Vurgun.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Wright NC, Chen L, Niu J, et al. Defining physiologically "normal" vitamin D in African Americans. *Osteoporos Int* 2012;23:2283-91.
2. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
5. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
6. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-7.
7. Fabri M, Stenger S, Shin DM, et al. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med* 2011;3:102-4.
8. Atapattu N, Shaw N, Högl W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res* 2013;74:552-6.
9. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50-60.
10. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008;88:500-6.
11. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771-7.
12. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39:322-50.
13. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
15. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington: The National Academies Press; 2011.
16. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1706-9.
17. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.

18. 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;22:142-6.
19. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:185-91.
20. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
21. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
22. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
23. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
24. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112:659-62.
25. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997;65:67-71.
26. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997;7:439-43.
27. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Vitamin D testing protocol. Victoria, BC: British Columbia: Medical Association; 2013.
28. Holick MF. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr* 1990;120:1464-9.
29. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582-6.
30. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:602-9.
31. Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D, Taylor EN. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporosis Int* 2011;22:1745-53.
32. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009;29:3713-20.
33. Kasahara AK, Singh RJ, Noymer A. Vitamin D (25OHD) Serum seasonality in the united states. *PLoS One* 2013;8:65785.
34. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, et al. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3461-6.
35. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. 25-OH vitamin D levels in patients admitted to Ankara Etlik ihtisas training and research hospital. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5.
36. Sadat-Ali M, Al-Omran AS, Al-Turki HA. Parathyroid glands response to low vitamin D levels in healthy adults: a cross-sectional study. *Ulster Med J* 2015;84:26-9.