



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEDE BAKILAN 25
HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. FİKRİYE ESRA GÜRSER ULUBAY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEDE BAKILAN 25
HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fikriye Esra GÜRSES ULUBAY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Tez hocam olmasını çok büyük şans olarak nitelendirdiğim, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşegül ATMACA'ya,

İntörnlük serüvenimde dahiliye bölümünü tercih etmemde ilham kaynağı olan, asistanlık sürecimde her konuda rahatlıkla iletişim kurabildiğim saygıdeğer hocam, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Uzmanlık eğitimi sürecimde bilgisine, yaklaşımına ve eğitimimize verdiği kıymete her zaman hayranlık duyduğum başta Prof Dr Ahmet BEKTAŞ'a ve kıymetli hocalarım Doç Dr Talat AYYILDIZ ve Dr Öğr Üyesi Ufuk AVCIOĞLU'na,

Bilgi, enerji ve yol gösterici yönleri ile yolumu aydınlatan saygıdeğer hocalarım Prof Dr Mehmet TURGUT, Prof Dr Düzgün ÖZATLI'ya,

Tıp doktorluğu eğitim sürecimde başta İç Hastalıkları A.B.D. öğretim üyeleri olmak üzere, emeği olan tüm hocalarıma ve yandal uzmanlarına,

İstatistik okur yazarlığı konusunda koşulsuz yardımları için Dr. Muhammed DOĞRAMACI'ya,

Birlikte vakit geçirdiğimiz çok sevgili asistan arkadaşlarıma ve mesai arkadaşlarımız olan tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve sağlık personelimize,

Tüm sürecimde desteği ile ayakta kalabildiğim, aynı yolu yürümekten sonsuz mutluluk ve gurur duyduğum sevgili eşim Dr. Ertuğ ULUBAY'a

Hayattaki en büyük başarılarımın kaynağı olan, her daim bilgisinden tecrübesinden faydalandığım, ayak izlerini yol haritam yaptığım biricik abim M. Sadi GÜRSES'e,

Koşulsuz destek ve sevgimin sonsuz kaynağı, canım annem Figen GÜRSES ve canım babam Ahmet GÜRSES'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

“Ocak 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran hastalarda bakılan 25 hidroksi vitamin D düzeyi ve ilişkili faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Fikriye Esra GÜRSES ULUBAY

SAMSUN, 2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: D vitamini, iskelet sistemi başta olmak üzere metabolizma üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle önemli bir role sahiptir. Bu çalışmada 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D) düzeylerini etkileyen cinsiyet, yaş, mevsim gibi faktörler parathormon (PTH) ve kalsiyum değişimleri ile birlikte retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2022-31 Aralık 2022 tarihleri arasında 25(OH)D düzeyi bakılan 18 yaş üstü 12484 olgu çalışmaya dahil edildi. Eş zamanlı PTH ve kalsiyum bakılan 1912 olgu da değerlendirildi. Bu olgular cinsiyet, yaş ve 25(OH)D'nin bakıldığı mevsim gruplarına göre kategorize edilerek gruplar arasında 25(OH)D, PTH ve kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca 25(OH)D düzeyi ile diğer parametrelerle arasındaki korelasyon incelendi.

Bulgular: 25(OH)D düzeyleri taranan 12484 olgunun 9578'i (%76,7) kadın, 2906'sı (%23,3) erkekti. 25(OH)D düzeyleri kadın ve erkeklerde benzerdi ($p=0,058$). D vitamininin mevsimsel farklılıkları değerlendirildiğinde 25(OH)D düzeyleri kış aylarında yaz aylarına göre düşük bulundu ($p<0,001$). 25(OH)D düzeyleri 65 yaş altı grupta 65-74 ve 75 yaş üstü gruplara göre daha düşüktü ($p<0,001$). PTH düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksek ($p=0,002$); 65 yaş altı, 65-74 yaş ve 75 yaş üstü gruplar karşılaştırıldığında yaş grubu arttıkça daha yüksek ($p<0,001$) bulundu. 25(OH)D ile kalsiyum arasında zayıf düzeyde pozitif, PTH arasında ise zayıf düzeyde negatif bir korelasyon bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada bir yıllık sürede hastanemizde bakılan 25(OH)D düzeylerinin önemli bir oranının kadınlarda bakıldığı tespit edilmiştir. PTH'nın kadınlarda ve yaşlı gruplarda daha yüksek bulunmasına rağmen, 25(OH)D düzeylerinin kadınlarda ve erkeklerde eşit ve yaşlı gruplarda yüksek olması yaşlı grupların daha fazla D vitamini takviyesi veya tedavisi alıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, 25 hidroksi vitamin D, parathormon, kalsiyum

ABSTRACT

Introduction and Aim: Vitamin D has an important role due to its regulatory effects on metabolism, especially on the skeletal system. The aim of this study was to evaluate factors affecting 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) levels like gender, age and season, in relation with parathormone (PTH) and calcium.

Materials and Methods: 12484 cases over the age of 18 whose 25(OH)D levels were measured between January 1, 2022 and December 31, 2022 at Ondokuz Mayıs University Hospital were included in the study. 1912 cases with simultaneous PTH and calcium tests were also evaluated. These cases were categorized according to gender, age and seasonal groups in which 25(OH)D was measured, and 25(OH)D, PTH and calcium levels were compared among the groups. In addition, the correlation between 25(OH)D levels and other parameters was examined.

Results: Gender distribution of 12484 cases whose 25(OH)D levels were screened was as follows: 9578 (76,7%) females and 2906 (23,3%) males. 25(OH)D levels were similar in men and women ($p=0,058$). When seasonal differences in vitamin D were evaluated, 25(OH)D levels were found to be lower in winter than in summer ($p<0,001$). The 25(OH)D levels were lower in the group below 65 years of age than in the groups 65-74 and above 75 years old ($p<0,001$). PTH levels were higher in women than in men ($p=0,002$). PTH levels were different among the age groups, highest in the group above 75 and lowest in the group below 65 years ($p<0,001$). There was a weak positive correlation between 25(OH)D and calcium and a weak negative correlation between 25(OH)D and PTH.

Conclusion: In this study, it was determined that a significant proportion of 25(OH)D levels measured in our hospital during a one-year period were measured in women. Although PTH is higher in women and in older groups, 25(OH)D levels are similar in women and men and higher in elderly groups. These findings suggest that elderly groups may be taking more vitamin D supplementation or treatment.

Keywords: Vitamin D, 25 hydroxy vitamin D, parathormone, calcium

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 D Vitamini.....	2
2.2 D Vitamini Metabolizması.....	2
2.2.1 D vitamininin dermal sentezi	2
2.2.2 D vitamininin hepatik metabolizması	4
2.2.3 D vitamininin renal metabolizması	4
2.3 D Vitamini Yeterliliği	6
2.3.1 D vitamini eksikliği.....	8
2.3.1.1 Epidemiyoloji.....	8
2.3.1.2 Klinik bulgular	9
2.3.1.3 Etiyoloji.....	9
2.3.1.4 Ölçüm yöntemleri	10
2.3.1.5 Önerilen alım miktarı	10
2.3.2 D vitamini fazlalığı	11
2.3.2.1 Etiyoloji.....	12
2.3.2.2 Epidemiyoloji.....	12
2.3.2.3 Patofizyoloji	12
2.3.2.4 Değerlendirme.....	13
2.3.2.5 Yönetim.....	13
2.4 D Vitamini ve Kalsiyum	14
2.4.1 Kalsiyum metabolizması.....	15
2.4.2 Kalsiyumun fizyolojik düzeyleri.....	15
2.4.3 D vitamininin kalsiyum metabolizması üzerine etkileri	16
2.5 D Vitamini ve Parathormon	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18

3.1 Olgular	18
3.2 Amaç	18
3.3 Dışlama Kriterleri.....	18
3.4 Yöntem.....	18
3.5 İstatistiksel Analiz.....	19
3.5 Etik Kurul Araştırma İzni.....	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
7. KAYNAKLAR	35
8. EKLER.....	43
Ek 1: Etik Kurul Onam Formu.....	43
Ek 2: Orijinallik Raporu.....	44

SİMGE VE KISALTMALAR

1α(OH)az:	1 alfa hidroksilaz
1,25(OH)₂D:	1,25 dihidroksi vitamin D
25(OH)D:	25 hidroksi vitamin D
7-DHC:	7-dehidrokolesterol
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AGS:	Amerikan Geriatri Topluluğu (American Geriatric Society)
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
cAMP:	Siklik AMP
CaSR:	Kalsiyum Duyarlı Reseptörler
DBP:	D vitamini bağlayıcı protein
EKG:	Elektrokardiyografi
FGF23:	Fibroblast büyüme faktörü 23 (Fibroblast growth factor 23)
FGFR1c:	Fibroblast büyüme faktör reseptörü 1 (Fibroblast growth factor receptor-1)
IFN-γ:	Interferon gama
IOF:	Uluslararası Osteoporoz Derneği (International Osteoporosis Foundation)
IU:	Uluslararası ünite birimi (International Unit)
IV:	İntravenöz
kg:	kilogram
NAM:	Amerika Ulusal Tıp Akademisi (National Academy of Medicine)

NOF:	Ulusal Osteoporoz Derneği (National Osteoporosis Foundation)
OH:	Hidroksi
PTH:	Parathormon
TEMD:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF-α :	Tümör nekrozis faktör alfa
TURDEP-II:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalık Epidemiyoloji Anketi-II
VDBP:	D vitamini bağlayıcı protein D vitamini reseptörü
VDDR:	D vitamini bağımlı rikets (Vitamin D dependent rickets)
VDR:	D vitamini reseptörü
VDRE:	Vitamin D yanıt elementi (Vitamin D response element)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Farklı kılavuzlara göre önerilen D vitamini değerleri

Tablo 2. D vitamini eksikliği için risk faktörleri

Tablo 3. D vitamini eksikliği veya direncinin nedenleri

Tablo 4. Çalışmanın tanımlayıcı verileri

Tablo 5. 25(OH)D, PTH ve kalsiyum düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 6. 25(OH)D, PTH ve kalsiyum düzeylerinin mevsimlere göre karşılaştırılması

Tablo 7. 25(OH)D, PTH ve kalsiyum düzeylerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 8. PTH'ye göre D vitamini durumu

Tablo 9. 25(OH)D düzeylerine göre PTH ve kalsiyumun karşılaştırılması

Tablo 10. 25(OH)D, yaş, PTH ve kalsiyum arasındaki korelasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 7 dehidrokolesterolden Pre D3 dönüşümü.....

Şekil 2. 25 hidroksi D'nin 1,25 dihidroksi D'ye dönüşümü.....

Şekil 3. D vitamininin dermal, hepatik ve renal metabolizması.....



1. GİRİŞ

D vitamini, başta iskelet sistemi olmak üzere kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazı üzerine olan etkileri nedeniyle önemli bir klinik role sahiptir. D vitamininin iki ana kaynağı mevcuttur, bunlar diyet ve dermal sentezdir. Bu yollarla elde edilen D vitamini inaktiftir ve ileri metabolizması gerekmektedir. Karaciğer ve böbrekte metabolize olarak aktif metabolitlerine dönüşür (1).

D vitamini yeterliliği, serum 25 hidroksi (OH) vitamin D (25(OH)D) konsantrasyonunun ölçülmesi ile belirlenir. İskelet sağlığı için gerekli optimum düzey tartışmalıdır. Eksikliğin belirlenip tedavi edilmesi, osteoporoz ve kırık gibi olası komplikasyonların önlenmesinde oldukça önemlidir. Sık olarak bilinen bu komplikasyonların dışında, D vitamini eksikliğin immünite bozukluğu, tip 2 diyabet, obezite riski, üreme ve nörolojik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (2-4). COVID-19 pandemisinde de immünite üzerindeki etkileri nedeni ile D vitamini eksikliğin belirlenmesinin önemini belirten yeni yayınlar ortaya çıkmıştır (1-5).

Hipervitaminoz açısından bakılacak olursa, D vitamini toksik olduğu doz hakkında net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Günümüzde takviye ürünlerinin yaygın kullanımı, özellikle Avrupa ve Amerika'da süt ve süt ürünlerinin D vitamini ile güçlendirilmesi gibi durumlar nedeniyle abartılı bir alım söz konusu olduğunda veya organik bir hastalığa bağlı olarak anormal D vitamini üretimi olduğunda, nadiren de olsa toksisite gelişebilmektedir. Akut olarak hipervitaminozun yarattığı hiperkalsemiye bağlı semptomlar gelişebilir. Bunlar başlıca konfüzyon, poliüri, polidipsidir. Kronik maruziyette ise nefrokalsinosis ve kemiklerde demineralizasyon nedenli ağrı gelişebilmektedir (6-8).

Tüm bu nedenlerden ötürü D vitamininin optimum serum düzeylerinin tespiti büyük önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 D Vitamini

Yağda eriyen bir vitamin olarak bilinen D vitamini günümüzde bir prohormon olarak kabul edilmektedir. Dört halkalı bir kolesterol yapısına sahiptir. Dolaşımdaki başlıca formu 25(OH)D'dir. En aktif formu ise 1,25 dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D)'dir (9).

2.2 D Vitamini Metabolizması

D vitamini diyetle ve dermal sentezle elde edilir.

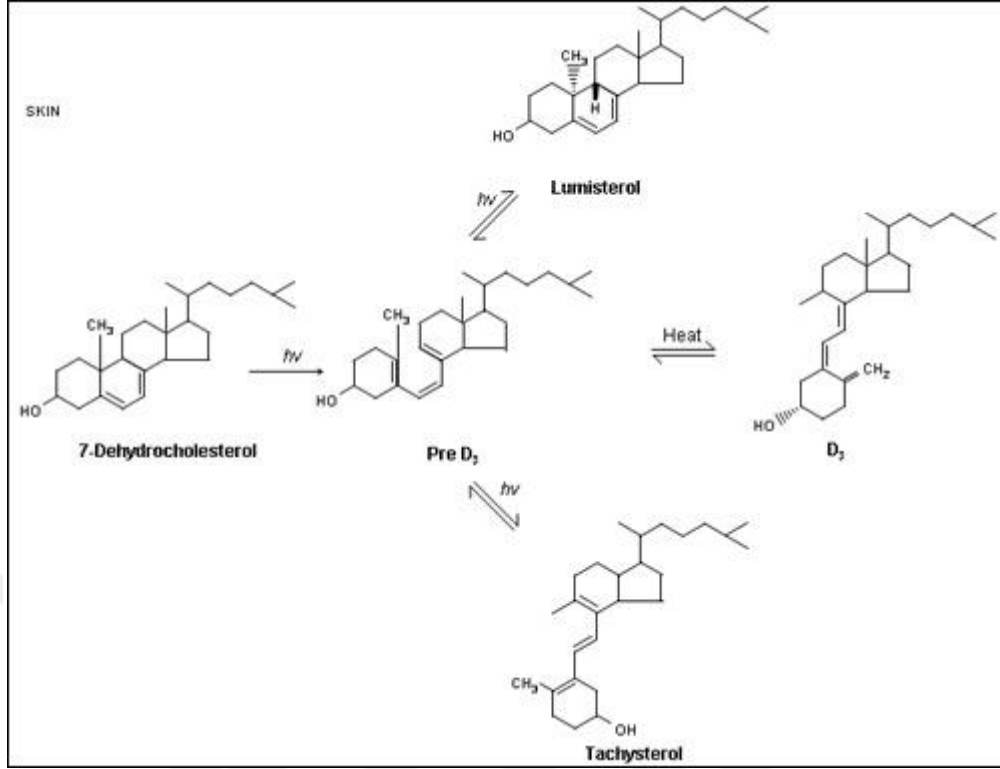
Diyetle alınan çok az gıdada D vitamini bulunmaktadır. Özellikle yağlı balıklar yüksek oranda D vitamini ihtiva eder. Ayrıca Avrupa ve Amerika da yaygın olarak D vitamini ile güçlendirilmiş süt, süt ürünleri de mevcuttur. Tüm bunlar D vitamininin diyetle alınan temel kaynaklarıdır (10).

Bir diğer D vitamini kaynağı ise dermal sentez mekanizmasıdır. Cildin epidermis tabakasında üretilen D3 vitamini inaktif formdadır. Biyolojik aktivasyonun ilk adımı 25 hidroksilasyon basamağıdır ve temel olarak karaciğerde gerçekleşir. 25 hidroksilasyon ile D3 vitamininin dolaşımdaki başlıca formu olan 25(OH)D meydana gelir. Ancak metabolik aktif olan en güçlü D3 vitamini formu için bir sonraki basamak olan 1 alfa hidroksilasyon (1 α hidroksilasyon) aşaması gerekmektedir. CYP27B1 enzimi tarafından gerçekleşen 1 α hidroksilasyon basamağı başlıca böbrekte gerçekleşir (11).

2.2.1 D vitamininin dermal sentezi

Derideki D vitamininin öncüsü olan 7-dehidrokolesterol (7-DHC) asetil koenzim A üzerinde başlayan bir yolak ile Kandutsch-Russell yolu üzerinden son basamakta üretilir (12).

7-DHC'den pre-D3 oluşturmak için bir sıcaklık düzenlemesi gereklidir. Güneş ışığının ultraviyole B komponenti, kolesterol yapısının B halkasını kırarak 7-DHC'den pre-D3 formunu oluşturur. Termal kaynaklı bir yeniden düzenleme sağlanarak pre-D3'ün D3 formuna dönüşmesi sağlanır. Devam eden irradyasyon Pre-D3'ün reversible formlar olan (karanlıkta pre-D3'e geri dönebilen) lumisterol3 ve tachysterol3'e dönüşümüne yol açar (Şekil 1) (11).



Şekil 1. 7 dehidrokolesterolden Pre D₃ dönüşümü

Güneş veya ultraviyole (UV) ışınlarının (en etkili dalga boyu 290-310 nm) etkisi altında pre-D₃ oluşumunun daha hızlı olduğu ve saatler içerisinde maksimum düzeye ulaştığı gösterilmiştir (13-15).

Epidermisteki melanin, UV ışımasını absorbe ederek D₃ üretiminde güneş ışığının etkisini azaltabilir. Bu durum, ılıman enlemlerde yaşayan Siyah ve Hispanik ırklarda daha düşük 25(OH)D düzeylerinin (vücuttaki D vitamini seviyeleri için iyi belgelenmiş vekil bir ölçü) saptanmasının önemli bir nedeni olabilir (16).

25(OH)D seviyelerinin mevsimsel değişimi, yaz aylarında daha yüksek seviyeler ve kış aylarında daha düşük seviyeler ile oldukça belirgin olabilir. Mevsimsel farklılıkları ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (17).

Tüm bu değerlendirmeler deniz seviyesi için geçerlidir. Ancak yüksek rakımlarda UVB'nin atmosferik absorpsiyonu daha azdır, dolayısıyla kayakçılar kışın güneşli günlerde D vitamini üretimi yapabilirler. En iyi D₃ üretimi saati öğlen saatleridir. Yazın, diğer mevsimlere göre ciltte D₃ üretimi daha yüksektir. Giysiler ve güneş kremleri ile kaplı alanlarda D₃ üretimi önemli ölçüde engellenir. Bu durum, Orta Doğu'daki vücutlarını tamamen giysilerle örten Bedevilerin, benzer güneş ışığına

maruz kalan İsraili Yahudilere göre raşitizm ve/veya osteomalaziye daha eğilimli oldukları gözleminin olası açıklamalarından biridir (18, 19).

2.2.2 D vitamininin hepatik metabolizması

Biyoaktivasyonda ikinci adım 25(OH)D'ye hidroksilasyondur. Bu basamak öncelikle karaciğerde gerçekleşir.

Diyetle süt ürünleri üzerinden alınan kolekalsiferol (D3) ve ergokalsiferol (D2) vitaminleri, ayrıca deriden 7-dehidrokolesterol üzerinden sentezlenen D3 vitamini karaciğerde dolaşımdaki başlıca form olan 25(OH)D'ye dönüştürülür (17).

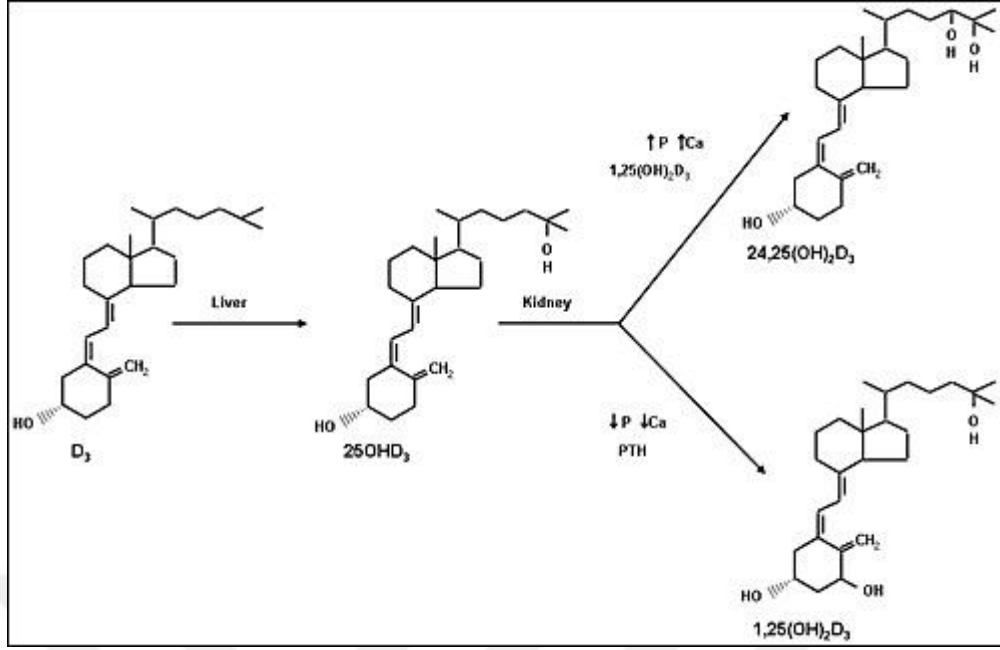
D vitamini kandan karaciğere D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile taşınır. Karaciğerde birden fazla formu olan sitokrom p450 25 hidroksilaz (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25 dahil) enzimi ile D vitamini molekülünün 25.pozisyonuna bir hidroksil grubunun yerleştirilmesiyle 25(OH)D oluşumu gerçekleşir. 25-hidroksilaz aktivitesi hem karaciğer mitokondrisinde hem de endoplazmik retikulumda bulunmuştur. Bu noktada en çok mitokondriyal CYP27A1 ve mikrozomal CYP2R1'e dikkat edilmiştir. Özellikle CYP2R1 in bu basamakta anahtar rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. CYP2R1 in homozigot mutasyonundan 25(OH)D seviyeleri düşük bulunmuş ve D vitamini eksikliğinin klasik semptomları izlenmiştir (20, 21).

2.2.3 D vitamininin renal metabolizması

D vitamininin en güçlü metaboliti olan 1,25(OH)₂D oluşumu böbrekte gerçekleşir. Bu oluşum 25OHD-1 α hidroksilaz (CYP27B1) enzimi tarafından 25(OH)D'den dönüşümle gerçekleşir (Şekil 2) (11).

Böbrek dolaşımdaki 1,25(OH)₂D'nin ana kaynağı olarak kabul edilir, bunu ekstrarenal CYP27B1 aktivitesi ile düzenler. Ancak ekstrarenal kaynaklar bazı patolojik durumlarda 1,25(OH)₂D ve kalsiyum düzeylerinin artmasına neden olabilir (22).

CYP27B1 aktivitesi kalsiyum, fosfat, parathormon (PTH), FGF23 (fibroblast büyüme faktörü 23) ve 1,25(OH)₂D üzerinden düzenlenir. Ekstrarenal üretimde, interferon gama (IFN- γ) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler PTH'den daha etkilidir (22).



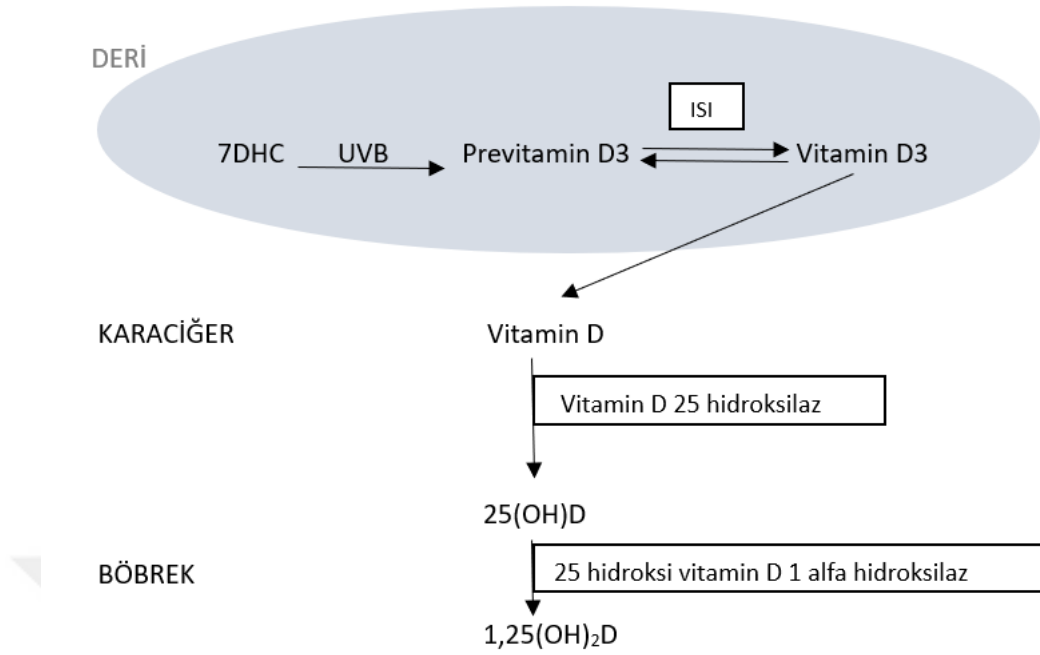
Şekil 2. 25 hidroksi D'nin 1,25 dihidroksi D'ye dönüşümü

Böbrekte dolaşımdaki başlıca form olan 25(OH) D₃'ün taşınması DBP aracılığı ile olur. Endositik alımında temel rol oynayan LDL reseptör süper ailesinin bir üyesi olan magalindir (23). Proksimal renal tübülde 25(OH)D₃, A halkasının karbon 1 konumunda hidroksillenir, bu da D vitamininin biyolojik etkilerinin çoğundan sorumlu olan hormon aktif 1,25(OH)₂D oluşumu ile sonuçlanır. Bu dönüşümü metabolize eden ve sitokrom P450 monooksijenaz 25(OH)D 1α(OH)az (CYP27B1) enzimi ağırlıklı olarak böbrekte bulunur. Bu enzim aynı zamanda ekstrarenal hücrelerde de (monosit, makrofaj gibi) bulunabilmektedir (24-27).

1α hidroksilasyon işlemi ile elektronlar, ferrodoksin aracılığıyla NADPH'den NADPH-ferrodoksin redüktaza aktarılmış olur. 1α(OH)az geninde inaktivasyona neden olan mutasyonlar, D vitamini alımının normal olmasına rağmen D vitamini bağımlı rikets tip 1 (VDDR)'e neden olurlar. Dolayısıyla bu durum 1α(OH)az enziminin oldukça büyük öneme sahip olduğunu gösterir (28, 29).

Tip 1 vitamin D bağımlı rikets, büyüme geriliği, hipokalsemi, artmış PTH, kas zayıflığı ve radyolojik bulgularla karakterize bir hastalıktır (28, 29).

Dermal, hepatik ve renal metabolizma Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3. D vitamininin dermal, hepatik ve renal metabolizması

2.3 D Vitamini Yeterliliği

D vitamini yeterliliğinin belirlenmesinde en uygun laboratuvar parametresi 25(OH)D'dir (30). 25(OH)D'nin yarı ömrü iki haftadır. Yarı ömrü dört saatten az olan 1,25(OH)₂D'nin ölçümü D vitamini durumunu doğru yansıtmayacağından önerilmemektedir (31). Optimal serum 25(OH)D düzeyi ise coğrafyaya, güneş ışığına maruz kalma miktarına göre değişiklik göstermektedir (32). 2022'de güncellenen Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları kılavuzu uluslararası bazı derneklerin önerilerini baz alarak (the International Osteoporosis Foundation [IOF], the National Osteoporosis Foundation [NOF], the American Geriatric Society [AGS] gibi) serum 25(OH)D düzeyinin >20 ng/mL üzerinde olmasının kemik sağlığı için yeterli düzey olduğunu, 10-20 ng/mL arası değerlerin D vitamini yetersizliği, <10 ng/mL altındaki değerlerin ise D vitamini eksikliği olarak değerlendirilmesini önermiştir (33). Çeşitli kılavuzlara göre önerilen değerler Tablo 1'de şematize edilmiştir (7, 34-36).

Tablo 1. Farklı kılavuzlara göre önerilen D vitamini değerleri

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği	The Endocrin Society	The Institute of Medicine (Health and Medicine Division of the National Academies)	The Mayo Clinic	The American Association of Clinical Endocrinologist
Eksiklik: <10 ng/ml	Eksiklik: ≤ 20 ng/ml	Eksiklik: ≤ 12 ng/ml	Ciddi eksiklik: ≤ 10 ng/ml	Eksiklik: < 30 ng/ml
Yetersizlik: 10-20 ng/ml	Yetersizlik: 21-29 ng/ml	Yetersizlik: 12-20 ng/ml	Hafif ila orta derecede eksiklik: 10-24 ng/ml	Optimal: 30-50 ng/ml
Yeterlilik: >20 ng/ml	Optimal: ≥ 30 ng/ml	Optimal: ≥ 20 ng/ml	Optimal: ≥ 25 -80 ng/ml	

25(OH)D'nin optimal düzeyinin tanımlanmasına bakıldığında, PTH'nin D vitamini tarafından maksimum baskılanması, barsaktan yeterli kalsiyum emilimini sağlamak için 1,25(OH)₂D'nin böbrekte yeterli sentezi ve fraktür gibi bir klinik sonlanım noktasının önlenmesi için optimum seviye gibi çeşitli kriterler mevcuttur (7, 37-41).

Azalan 25(OH)D düzeyine yanıt olarak barsaktan kalsiyum emilimi azalır ve serum kalsiyum konsantrasyonu düşer. Serum kalsiyum düzeyinin azalmasına sekonder PTH konsantrasyonu yükselir. Sonuçta 25(OH)D'nin 1,25-(OH)₂D'ye dönüşümü uyarılır ve kalsiyum emiliminin korunması sağlanmış olur (37, 39, 40, 42).

PTH'yi maksimum düzeyde baskılamak için gerekli olan 25(OH)D konsantrasyonuna ilişkin görüşler oldukça değişkendir. Bazı raporlarda 27,5 ila 30 ng/mL (67,5 ila 75 nmol/L) aralığında uzlaşmıştır (42). Bazı uzmanlar ise, renal fonksiyonların normal olduğu varsayıldığında 20 ng/mL'nin (50 nmol/L) üzerindeki 25(OH)D seviyelerinin PTH'yi baskılamak için yeterli olduğu görüşünü desteklemektedir. PTH'yi maksimum düzeyde baskılamak için gerekli olan 25(OH)D konsantrasyonuna ilişkin görüşler oldukça değişkendir. Bazı raporlarda 27,5 ila 30 ng/mL (67,5 ila 75 nmol/L) aralığında uzlaşmıştır (42). Bazı uzmanlar ise, renal fonksiyonların normal olduğu varsayıldığında 20 ng/mL'nin (50 nmol/L) üzerindeki 25(OH)D seviyelerinin PTH'yi baskılamak için yeterli olduğu görüşünü desteklemektedir (37, 39, 40).

Serum 25(OH)D seviyeleri önemli ölçüde azaldığında, yüksek PTH konsantrasyonlarında bile 1,25(OH)₂D'ye dönüşüm için yetersiz substrat vardır. Bu durum barsaktan kalsiyum emiliminin azalması ile sonuçlanır. Bunun meydana geldiği 25(OH)D düzeyinin yaklaşık 4.4 ng/mL (11 nmol/L) olduğu tahmin edilmektedir [25-27]. Bu nedenle, 4.4 ng/mL'nin (11 nmol/L) altındaki serum 25(OH)D konsantrasyonları, azalmış kalsiyum emilimi ile ilişkilendirilmiştir (38). Bu nedenle, 4.4 ng/mL'nin (11 nmol/L) altındaki serum 25(OH)D konsantrasyonları, azalmış kalsiyum emilimi ile ilişkilendirilmiştir (38).

Serum optimum 25(OH)D konsantrasyonu, fraktür riskinin azaltılması gibi bir klinik sonlanım noktası ile de tanımlanabilir. Bazı çalışmalarda, 28-40 ng/mL (70 ila 99 nmol/L) D vitamini seviyelerinde kırık riskinin azaldığı izlenmiştir (41). Serum optimum 25(OH)D konsantrasyonu, fraktür riskinin azaltılması gibi bir klinik sonlanım noktası ile de tanımlanabilir. Bazı çalışmalarda, 28-40 ng/mL (70 ila 99 nmol/L) D vitamini seviyelerinde kırık riskinin azaldığı izlenmiştir (41).

2.3.1 D vitamini eksikliği

Uzmanlar iskelet sağlığı için, 20 ng/mL'nin altındaki seviyelerin yetersiz olduğu konusunda hemfikirdir. Ancak iskelet dışı sağlık için optimum serum 25(OH)D konsantrasyonları netleştirilememiştir (43, 44).

2.3.1.1 Epidemiyoloji

Küresel anlamda yaklaşık 1 milyar insanın D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (45). Yaşanılan coğrafyaya göre değişkenlik göstermekle birlikte aynı ülkenin farklı bölgelerinde dahi D vitamini düzeyleri arasında farklılıklar saptanmıştır (46).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise D vitamini eksikliğin oldukça yaygın olduğu tespit edilmiştir, ancak prevalansı değişkendir. TURDEP-II (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalık Epidemiyoloji Anketi-II)'den alınan verilere göre D vitamini eksikliği prevalansı %93 olarak saptanmıştır (47). 2015-2016 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 2007 hastanın retrospektif incelemesinde D vitamini eksikliği prevalansı %67.9 olarak saptanmıştır (48). Her iki çalışmada da D vitamini eksikliği kadın cinsiyette erkek cinsiyete oranla daha yüksek bulunmuştur.

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yapılan çalışmalara bakıldığında ise toplumun yaşlı erkek ve kadınlarının %40 ile %100'ünde D vitamini eksikliği olduğu bildirilmiştir (46).

2.3.1.2 Klinik bulgular

D vitamini eksikliği sıklıkla asemptomatiktir. Ancak şiddetli ve uzamış eksiklik bazı semptomlara yol açabilir. Bunlar; lomber, pelvik ya da alt ekstremitte ağrısı, düşmeler ya da fiziksel disfonksiyon, kas ağrıları, proksimal kaslarda güçsüzlük, kadın hastalarda bel kuşağında ağrıdır (49).

2.3.1.3 Etiyoloji

ABD'deki bazı (The Endocrine Society, the Mayo Clinic, the American Association of Clinical Endocrinologists, the U.S. Preventive Services Task Force) çalışma grupları, D vitamini eksikliği için risk faktörleri olan kişilerde tarama yapılmasını önermektedir (35, 36, 49, 50). Risk faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. D vitamini eksikliği için risk faktörleri

D vitamini eksikliği için risk faktörleri
• Yetersiz beslenme
• Sedanter yaşam tarzı
• Güneşe yetersiz maruziyet
• Obezite
• Koyu ten
• Yaş $\geq$ 65
• Kısa bağırsak sendromu, pankreatit dahil olmak üzere gastrointestinal malabsorbsiyona neden olan durumlar, inflamatuvar barsak hastalığı, amiloidoz, çölyak hastalığı ve bariatrik cerrahi.
• Karaciğer hastalığı veya yetmezliği
• Böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom
• Kistik fibrozis
• Antikonvülsanlar ve glukokortikoidler dahil D vitamini metabolizmasını değiştiren ilaçlar

D vitamini eksikliğinin nedenlerine bakıldığında ise; alım veya emilimde azalma, azalmış güneş ışığı maruziyeti, artmış hepatik katabolizma, azalmış endojen sentez veya hedef organ direnci de dahil olmak üzere birkaç nedeni sayılabilir. Tablo-3' de özetlenmiştir (51).

Tablo 3. D vitamini eksikliği veya direncinin nedenleri

D vitamini eksikliği veya direncinin nedenleri
Yetersiz alım veya emilim
Diyet, malabsorbsiyon
Bariatrik cerrahi, gastrektomi
Pankreatik yetmezlik, İnce barsak hastalığı
Azalmış dermal sentez
Yetersiz güneş ışığı maruziyeti
Koyu pigmentli cilt
Yoğun güneş koruyucu kullanımı
Bozulmuş 25 hidroksilasyon
Karaciğer yetmezliği
D vitamininin inaktif metabolitlere artan katabolizması
Antiepileptikler
D vitamini bağlayıcı protein kaybı
Nefrotik sendrom
Bozulmuş 1α 25 hidroksilasyon
Hipoparatiroidizm
Böbrek yetmezliği
Tip-1 raşitizm (1 α hidroksilaz eksikliği)
Kalsitriole defektif hedef organ yanıtı
Tip-2 raşitizm (kalıtsal D vitamini dirençli raşitizm)

2.3.1.4 Ölçüm yöntemleri

D vitamini eksikliği tanısının güvenilir bir 25(OH)D test kullanılarak yapılması gerekmektedir. Serum 1,25(OH)₂D düzeyi için test yapılması önerilmez (35, 36, 49, 52).

Mevcut ölçüm yöntemleri arasında kompetitif protein bağlama, immünoanaliz, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve kombine yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve kütle spektrometrisi yer alır. Tetkik yöntemleri arasındaki ve hatta aynı yöntemi kullanan laboratuvarlar arasındaki değişkenlik %10 ile %20 arasındadır (35, 36, 49, 52).

2.3.1.5 Önerilen alım miktarı

Amerikan Ulusal Tıp Akademisi (the National Academy of Medicine [NAM]) 2010 yılında yayınladığı “Kalsiyum ve D Vitamini için Diyet Referans Alımları” raporunda,

70 yaşına kadar olan erişkinler için önerilen günlük D vitamini düzeyini 600 Uluslararası Ünite (IU) (15 mcg); 71 yaşından sonra ise 800 IU (20 mcg) olarak açıklamıştır. Raporda lohusa ve gebe kadınlar için ise günlük 600 IU (15 mcg) alım önerilmektedir. Söz konusu alım diyetle veya takviye ile karşılanabilir. Kapalı alanda kalan, yeterince güneş ışığı almayan yaşlı erişkinlerde artmış ihtiyaçtan ötürü 600-800 IU/gün alım önerilmektedir (7, 34, 35).

2.3.2 D vitamini fazlalığı

D vitamini reçeteli ya da reçetesiz temin edilebilmektedir. Toksisitesi oldukça nadirdir ve genellikle reçetesiz temin edilen takviyelerin uygunsuz kullanımı ya da hatalı reçeteler sonucu yüksek doz alım neticesinde gelişir. Nadiren vaka düzeyinde farklı toksik alım nedenleri bildirilmiştir (53). Toksik olduğu doz tam olarak açıklanamamıştır. Nadiren vaka düzeyinde farklı toksik alım nedenleri bildirilmiştir (53). Toksik olduğu doz tam olarak açıklanamamıştır. NAM'nin 2010 yılında yayınladığı “Kalsiyum ve D Vitamini için Diyet Referans Alımları” raporunda, gebe ve lohusa kadınlar için de geçerli olmakla birlikte günlük 4000 IU (100 mcg) tolere edilebilir maksimum doz olarak kabul edilmiştir. Belirli hasta gruplarında (glukokortikoid ve antikonvülzan ilaç kullananlar, obeziteli hastalar gibi....) günlük 50.000 üniteyi bulan replasmanlar gerekebildiğinden, bu hasta grubu toksisite açısından dikkatle izlenmelidir (7).

Toksisite, hiperkalsemiye yol açar. Ayrıca kemik metabolizmasının düzenlenmesi bozulur. Sonuçta hiperkalsemi klinik belirtileri ve toksisite bulguları gelişmiş olur (54, 55).

Farklı bir grup ise D vitaminine duyarlı bireylerdir. Duyarlı bireylerde oldukça düşük dozlarda bile intoksikasyon belirtileri gelişebilmektedir (56). Nadiren de hipervitaminoz olup toksisite gelişmediği görülebilmektedir (57).

Hiperkalsemiye neden olan D vitamini konsantrasyonu net değildir. İspanya'da 2016'da yapılan ve 2009-2014 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada, toksisiteye neden olan D vitamini konsantrasyonunu belirlenmek amaçlanmış, bu bağlamda 25.567 hasta değerlendirilmiştir (58). Çalışmanın sonucunda verilerde değişkenlik olmakla birlikte D vitamininin 375 nmol/mL (150 ng/mL) üzerinde olduğu serum konsantrasyonlarında hiperkalsemi izlendiği tespit edilmiştir.

2.3.2.1 Etiyoloji

D vitamini toksisitesi sıklıkla yanlış reçetelenmiş ya da uygunsuz kullanılmış takviyeler sonucunda gelişir (59, 60). Reçetelenmiş D vitamini takviyesine bağlı toksisite, özellikle osteoporoz, psöriasis, renal osteodistrofi, gastrik bypass cerrahisi, gluten sensitif enteropati veya enflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıkların tedavisi için yüksek dozlara ihtiyaç duyan hastalarda sık görülen bir durumdur (55). Güneş ışığına aşırı maruz kalma, D vitamininin düzenlenmesi ile inaktif metabolitlerine dönüştürülmesi nedeniyle toksisiteye neden olmaz (61). Gıdalardan ise balık, et ve süt ürünleri D vitamini ihtiva eder ve çok nadiren toksisiteye neden olur (61). Yüksek dozda D vitamini alan ve istemeden yüksek miktarda D vitamini ilave edilmiş süt tüketen hastalar da D vitamini toksisitesi açısından yüksek risk altındadır. Ayrıca granümatöz hastalıkları ve lenfomada artmış $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretiminden kaynaklanan hiperkalsemi izlenebilir (62).

2.3.2.2 Epidemiyoloji

Ülkemizde D vitamini fazlalığının yaygınlığına yönelik yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. ABD'nin verilerine bakacak olursak; ABD zehir kontrol merkezinin incelemesinde, 2000'den 2014'e kadar olan veriler değerlendirilmiş, D vitamini toksisitesine maruz kalan 25.397 kişi olduğu ortaya çıkarılmıştır (63). Bu değerlendirmede 2000-2005 yılları arasındaki dönemde yıllık ortalama vaka sayısı 196 iken, 2005- 2011 yılları arasında %1600'lük bir artışla 4535'e ulaşmıştır (63).

2.3.2.3 Patofizyoloji

Karaciğer, D vitamini için bir depo görevi görür. Karaciğerde vitamin D 25 hidroksilaz enzimi üzerinden bir negatif feed back düzenleme mevcuttur; ancak toksisiteyi önlemek için yeterli bir mekanizma değildir. Yüksek doz D vitamini alımında D vitamini reseptörleri (VDR) doyurulur, karaciğer ve adipöz dokuda depolanır. Bu durum $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin konsantrasyonunun artışı ile sonuçlanır (64). D vitamini hipervitaminozunda, $25(\text{OH})\text{D}$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, $25,26(\text{OH})_2\text{D}$ gibi D vitamini metabolitlerinde anlamlı artış olur. Anormal derecede artan D vitamini metabolit konsantrasyonları, D vitamini bağlayıcı protein reseptör (VDBP) kapasitesini aşar ve serbest $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ artışına neden olur. Toksisitenin tezahürü için en çok kabul gören

açıklama, anormal derecede yüksek 25(OH)D ve serbest 1,25(OH)₂D konsantrasyonlarıdır, ancak bu hipotez dahi net olarak kanıtlanamamıştır (64, 65).

2.3.2.4 Değerlendirme

D vitamini toksisitesi, detaylı bir öykü ve klinik bulgularla konulabilen klinik bir tanıdır.

Akut toksisite semptomları hiperkalsemiye bağlıdır ve poliüri, polidipsi, konfüzyon, kusma, kas güçsüzlüğü, kabızlık ve anoreksiyi içerir. Kronik zehirlenme nefrokalsinoz, kemik demineralizasyonu ve ağrıya neden olabilir (66, 67).

Laboratuvar tetkikleri, serum kalsiyum (genellikle 11 mg/dL'den yüksek), iyonize kalsiyum ve negatif feed back döngüsü nedeniyle baskılanmış PTH düzeylerinin değerlendirilmesini içerir. Serum 25(OH)D konsantrasyonu 150 ng/mL'den (375 nmol/L) az ve 1,25(OH)₂D konsantrasyonu normal veya artmış olarak bulunur (55, 64). Ancak granüloamatöz hastalıkları olan bireylerde azalmış veya normal 25(OH)D konsantrasyonu ve artmış 1,25(OH)₂D konsantrasyonları gözlenebilmektedir. Hiperkalsemi ve hiperkalsemi ile ilişkili kusmaya sekonder elektrolit imbalansının neden olabileceği böbrek fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için temel bir metabolik panel (sodyum, potasyum, klor, kalsiyum kreatinin, üre) istenmelidir (64).

Aritminin varlığını değerlendirmek amacı ile elektrokardiyografi (EKG) istenmelidir. En yaygın EKG bulgusu QT aralığının kısalmasıdır. Ayrıca kısa ST segmenti, T dalgasında düzleşme veya prekordiyal derivasyonlarda J noktasında pozitif bir sapma olan Osborn dalgası ortaya çıkabilir (64).

Görüntüleme yöntemleri D vitamini toksisitesini belirlemek için gerekli olmamakla birlikte kronik toksisite bulgusu olan periostal kalsifikasyonlar direkt grafilerde izlenebilir. Ayrıca batın bilgisayarlı tomografi (BT) taraması nefrolitiazisi ortaya çıkarabilir (64).

2.3.2.5 Yönetim

Tedavi kalsiyum seviyesine düşürmeye odaklanmalı ve destek tedavisinin içermelidir(68-70).

Öncelikle tüm D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin alımı sonlandırılmalıdır. İmmobilizasyona sekonder hiperkalseminin önüne geçmek için yatak istirahatinden kaçınılmalıdır (68-70).

Dehidratasyona bağlı böbrek hasarını düzeltmek ve renal perfüzyonu iyileştirmek için izotonik salinle hidrasyon başlanmalıdır (68-70).

Şiddetli hiperkalsemiye (serum kalsiyum > 14 mg/dL) neden olan şiddetli toksisite durumlarında, kalsitonin ve bisfosfonatlar kullanılabilir. Kalsitonin 4 U/kg dozunda intravenöz (IV) olarak uygulanıp 6-12 saat aralıklarla kalsiyum seviyeleri izlenmelidir. Eş zamanlı IV bisfosfonatlar uygulanabilir, ancak malign hiperkalsemide daha faydalıdır. Kalsitoninin taşıfilaksiye yol açabileceği, bisfosfonatların ise etkilerinin uzun vadeli devam edebileceği akılda tutulmalıdır ve bu ilaçların kullanımı sırasında kalsiyum seviyeleri dikkatle izlenmelidir (64, 68-70).

İntravenöz glukokortikoidlerin kullanımı tartışmalı olmakla birlikte genellikle granümatöz hastalığa bağlı D vitamini toksisitesinin tedavisi için tercih edilebilirler. İntestinal emilimi azaltıp idrarla atılımını artırarak plazma kalsiyum seviyelerinin düşmesini sağlarlar (64, 68-70).

Nadir durumlarda, ciddi böbrek hasarı nedeniyle, aşırı kalsiyumu yüksekliğinin tedavisi için hemodiyaliz gerekebilir (68-70).

İleri dönemde D vitamini takviyesi dozlarını ayarlamak için hastanın kullandığı ilaç listesi revize edilmelidir (64).

En önemlisi ise önleyici tedavi olan, yüksek doz D vitamini replasmanı alan hastalarda serum 25(OH)D ve kalsiyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesidir (64).

En önemlisi ise önleyici tedavi olan, yüksek doz D vitamini replasmanı alan hastalarda serum 25(OH)D ve kalsiyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesidir (64).

2.4 D Vitamini ve Kalsiyum

Kalsiyum vücutta en çok bulunan beşinci element ve en yaygın katyondur. İnsan vücudunda 70 kilogramlık (kg) birisi baz alındığında ortalama 1 kg veya yaklaşık 25 mol kalsiyum bulunmaktadır (71). En sık olarak iskelet sisteminde (%99) hidroksiapatit olarak ihtiva olur. Hidroksiapatit kompleks bir kalsiyum fosfat molekülüdür ve kemik mineralizasyonu için oldukça önemlidir. Aynı zamanda serum

kalsiyum konsantrasyonunu düzenlemede adeta bir rezervuar olarak görev alır (72, 73).

Ekstraselüler sıvı ve yumuşak dokular vücut kalsiyumunun %1'ini ihtiva eder. Kanda ise ağırlıklı olarak plazmada bulunmaktadır (71).

Kalsiyumun dolaşımında bulunan formunun yaklaşık %50'si serbest kalsiyumdur. Serbest kalsiyum aynı zamanda iyonize kalsiyum olarak da adlandırılır. Serum kalsiyumunun %40'ı ise proteinlere bağlıdır. Sıklıkla albümine (%80) ve ikincil olarak globulinlere (%20) bağlıdır. Yaklaşık %10'u ise çeşitli inorganik ve organik anyonlar halinde (örneğin, bikarbonat, laktat, sitrat) bulunur. Biyolojik aktif form serbest kalsiyum fraksiyonudur (74).

Kalsiyum, proteinlerdeki negatif yüklü bölgelere bağlanır. Bu yüzden bağlanması pH'a bağımlıdır. Proteinlerin negatif yükü alkaloz durumunda artar ve böylece kalsiyumun albümine bağlanması artmış, serbest kalsiyum ise azalmış olur. Tersine, asidoz negatif yükte azalmaya, bağlanmanın azalmasına ve serbest kalsiyumda artışa neden olur (75).

İn vitro olarak, pH'taki her 0,1 birimlik değişiklik için, serbest kalsiyumda yaklaşık 0,2 mg/dL karşıt değişiklik meydana gelir (76).

Kalsiyum yalnızca kemik metabolizmasında etkili olmayıp kasların çalışması ve kardiyak fonksiyonların sağlanması gibi bir çok önemli fonksiyonu olan bir moleküldür (77).

2.4.1 Kalsiyum metabolizması

Kalsiyum metabolizmasının üç aşaması mevcuttur. Bunlar intestinal absorpsiyon, renal reabsorpsiyon ve kemik döngüsüdür. Bu dokularda kalsiyum transportu serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunun azalmasına yanıt olarak PTH ve 1,25(OH)D ile kalsiyum duyarlı reseptörler üzerinden gerçekleşir (72).

2.4.2 Kalsiyumun fizyolojik düzeyleri

Serum kalsiyumunun fizyolojik değerleri toplam kalsiyum için 8,8 mg/dL ile 10,4 mg/dL ve iyonize kalsiyum için 4,7 mg/dL ile 5,2 mg/dL arasındadır. Albümin, taşıyıcı protein görevi gördüğünden ve kalsiyum seviyesi ölçümünü etkileyebileceğinden, kalsiyum ile eş zamanlı ölçülüp düzeltilmiş kalsiyum hesaplanmalıdır (78).

2.4.3 D vitamininin kalsiyum metabolizması üzerine etkileri

D vitamininin başlıca işlevlerinden biri kalsiyum homeostazını sağlamaktır. Bunu epitelyal kalsiyum kanal proteinlerinin ekspresyonunu artırarak barsak emilim mekanizması üzerinden etkiler. Epitelyal kalsiyum kanal proteinleri kalsiyumun sitozol yoluyla alımını ve enterositin bazolateral membran boyunca taşınmasını artırır. 1,25(OH)₂D, PTH ile uyum içinde çalışarak kalsiyum konsantrasyonları düştüğünde plazma konsantrasyonlarını dar bir aralıkta tutmak için kemiğin demineralizasyonuna da neden olur (79).

D vitamini düzeyinden barsak ve kemiğe ek olarak bir çok doku etkilenmektedir. İmmün sistem, pankreas, kardiyovasküler sistem, kas ve beyin olmak üzere beş biyolojik sistemde VDR mevcuttur ve bu reseptörler 1,25(OH)₂D düzeyine yanıt verir. Örneğin, son zamanlarda belirtildiği gibi, 1,25(OH)₂D, PTH sekresyonunu inhibe eder ve insülin sekresyonunu uyarır, adaptif bağışıklığı baskılar, doğal bağışıklığı destekler, hücre proliferasyonunu engeller ve bunların farklılaşmasını stimüle eder. Yakın zamanda bu etkileri ile ilgili bir çok yayın mevcuttur (80-87).

2.5 D Vitamini ve Parathormon

Paratiroid bezlerinden salgılanan PTH, kalsiyum-fosfor dengesinin ve kemik metabolizmasının anahtar düzenleyicisidir. Bu etkilerini böbrek, kemik ve barsaklar üzerinden gerçekleştirir (88). PTH sentez ve salgılanma mekanizması başlıca 1,25(OH)₂D, kalsiyum ve fibroblast growth faktör 23 (FGF23) üzerinden düzenlenir (89). FGF23 , FGFR1c (fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1c) ile etkileşerek PTH sentezini ve salgılanmasını azaltır (90).

Kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR) paratiroid şef hücreleri üzerinden eksprese edilir, Gq aktivatör proteini ve Gi inhibör proteininin serum konsantrasyonuna göre artan kalsiyum konsantrasyonlarına yanıt verir. Gq aktivasyonu, PTH salgılayan veziküllerin ekzositozunu önleyerek hücre içi kalsiyum seviyelerinin artmasına yol açar. Gi proteini uyarımı ile adenilat siklaz aktivitesi azalır ve böylece siklik AMP (cAMP) sentez hızı düşer (91, 92).

PTH salgılayan ana hücreler, yüksek seviyelerde VDR ekspre eder ve 1,25(OH)₂D'nin, PTH, DNA promotöründe D vitamini yanıt elemanını (VDRE) bağlayarak PTH gen transkripsiyonunu inhibe eder. Ayrıca p21 geninin transkripsiyonunu aktive ederek

paratiroid hücre hiperplazisini bloke eder (91, 92). 1,25(OH)₂D ayrıca, paratiroid hücrelerinin kalsiyum konsantrasyonuna duyarlılığını artıran paratiroid hücreleri üzerindeki VDR'ye bağlanarak başlıca paratiroid hücrelerinde CaSR ekspresyonunu arttırır (93).

Son zamanlarda, geniş bir araştırma grubu "serbest D vitamini hipotezini" desteklemektedir (94).

Dolaşımdaki serbest bağlanmamış 1,25(OH)₂D ve 25(OH)D, lipofilik hücre zarından şef hücrelerine pasif difüzyonla az miktarda geçer(95). Oysa bazı çalışmalar, 25(OH)D'ye bağlanan dolaşımdaki DBP paratiroid hücrelerine taşındığını ve VDR'ye bağlanarak PTH üretimini inhibe ettiğini ileri sürmüştür (96).

Proksimal tübül epitel hücrelerindeki megalin, glomerüler filtrasyona uğrayan 25(OH)D-DBP kompleksini reabsorbe eder (97).

Bazı çalışmalarda ise paratiroid hücrelerinde megalin ekspresyonu bulunmuştur (98). DBP'ye bağlı 25(OH)D oldukça spesifiktir ve megalin/cubilin yoluyla hızla hücre içine alınır. Paratiroid şef hücreleri yüksek düzeyde CYP27B1 ihtiva ettiğinden hücre içine alınan 25(OH)D, 1,25(OH)₂D'ye metabolize edilir (99). Bu yollardan hangisinin PTH gen transkripsiyonunu düzenleyen hücre içi 1,25(OH)₂D konsantrasyonuna en çok katkıda bulunduğu henüz bilinmemektedir.

Yayınlanan çalışmaların çoğu, PTH ile 25(OH)D arasında negatif bir korelasyon olduğunu desteklemektedir. 1,25(OH)₂D, PTH sentezinin düzenlenmesinde önemli bir faktör olarak sadece bazı küçük çalışmalarda analiz edilmiştir. Aralarındaki korelasyon üzerine güçlü birkaç klinik kohort çalışması olmakla birlikte sonuçlar tutarsızdır (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Bu çalışma Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında 01.07.23-06.09.23 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmada Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji, Ortopedi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve Genel Dahiliye polikliniklerine 1 Ocak 2022 - 31 Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran ve D vitamini düzeyi bakılan tüm olgular tarandı. Eş zamanlı kalsiyum ve PTH düzeyi bakılan hastalar, D vitamini düzeyi ile aralarındaki korelasyonun incelenmesi amacı ile çalışmaya dahil edildi.

3.2 Amaç

Bu çalışmada, Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 18 yaş üstü hastalarda D vitamini düzeyleri ve ilişkili parametreler araştırılmıştır. Yaş gruplarının, cinsiyetin ve mevsimsel farklılıkların D vitamini düzeylerine etkisini, ayrıca D vitamini düzeyi ile PTH ve kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlandı.

3.3 Dışlama Kriterleri

18 yaşın altındaki olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.4 Yöntem

Olgular hastane elektronik bilgi yönetim sistemi ve arşiv dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tanı ve takiplerindeki verileri belirlenen parametreler eşliğinde kaydedilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, D vitamini tetkikinin bakılma tarihi (mevsim), eş zamanlı bakılmışsa PTH ve kalsiyum düzeyi sonuçları incelenerek veri tabanına kaydedildi.

Olgular D vitamini düzeyine göre dört gruba ayrılarak incelendi. D vitamini düzeylerine göre gruplandırılırken TEMD baz alındı (33). D vitamini <10 ng/mL altındaki değerler eksiklik, 10-20 ng/mL arasındaki değerler yetersizlik, 20-80 ng/mL arasındaki değerler optimal, >80 ng/mL üzerindeki değerler hipervitaminoz olarak kabul edildi.

Yaş'a göre gruplandırma Kydd ve arkadaşlarının tanımlamasına göre yapıldı (101). Buna göre olgular 65 yaş altı grup, 65-74 yaş arası grup ve 75 yaş üstü grup olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Mevsimlere göre karşılaştırma yapabilmek için dört grup oluşturuldu. Mart-nisan-mayıs ayları ilkbahar, haziran-temmuz-ağustos ayları yaz, eylül-ekim-kasım ayları sonbahar ve aralık-ocak-şubat ayları kış mevsimi olarak gruplandırıldı.

25(OH)D ölçümü HPLC ölçüm yöntemi ile, PTH elektrolüminesans yöntemi ile, kalsiyum ise spektrofotometrik ölçüm yöntemi ile yapıldı.

Hastanemizin referans aralıkları 25(OH)D için 30-80 µg/L, PTH için 15-65 pg/mL, kalsiyum için ise 8.6-10 mg/dL idi.

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve verilerin normal dağılmadığı tespit edildi. Bu nedenle non-parametrik yöntemlerden ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi, üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Kruskal-Wallis H testi sonucu gruplar arasında fark bulunması durumunda farklı olan grubu belirlemek için Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiyi araştırmak için Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (çeyrekler açıklığı, *interquartile range*, (IQR) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Testler yapılmadan önce gruplar bazında normal dağılıma bakıldı. Verilerin normal dağılıma uymadığı görüldü. Bu sebeple veri tipi ve grup sayısına uygun olan non-parametrik testler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde (özellikle uç değerler varlığında) ortanca (medyan) değeri veri setinin merkezini yansıtmada, aritmetik ortalamadan daha üstündür. Özellikle PTH değerlerinde olmak üzere veri setinde aşırı uç değerler vardı. Aşırı uç değerleri çalışma dışı bırakmak için geçerli bir sebep yoktu. Kontrol etmek amacıyla aşırı uç değerler çıkarılarak bakıldığında;

verilerin dağılımında ve gruplar arası test sonuçlarında bir farklılık olmadığı için aşırı uç değerlere müdahale edilmedi. Ancak aşırı uç değerler dağılımı ve test sonuçlarını etkilemese de ortalama değerini etkilemekte ve yanıltıcı sonuçlar çıkarabilmekteydi. Bu yüzden özellikle PTH için ortalama değeri kullanılmayıp ortanca değer kullanıldı.

3.5 Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.07.2023 tarih, 2023000141-2 başvuru no ve 2023/141 OMUKAEK No ile onay alınmıştır.



4. BULGULAR

Bu çalışmada 12484 hastaya ait veriler retrospektif olarak tarandı. Bu hastaların 1912'sinde eş zamanlı bakılmış PTH ve kalsiyum verisi mevcuttu.

25(OH)D düzeyleri taranan 12484 hastanın cinsiyet dağılımı; 9578 (%76,7) kadın, 2906 (%23,3) erkekti. PTH ve kalsiyum düzeylerinin dahil edildiği grubun cinsiyet dağılımı ise, 1578 (%82,5) kadın, 334 (%17,5) erkekti.

Çalışmanın tanımlayıcı verileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Çalışmanın tanımlayıcı verileri

25(OH)D bakılan grup		Sayı (n)	Yüzde (%)	Yaş (yıl, median, IQR)	25(OH)D (µg/L, median, IQR)		
Cinsiyet	Kadın	9578	76,7	48,7 (26,38)	19,36 (18,42)		
	Erkek	2906	23,3	50,4 (29,81)	19,50 (14,85)		
Toplam		12484	100,0				
25(OH)D ile eş zamanlı PTH ve kalsiyum bakılan grup		Sayı (n)	Yüzde (%)	Yaş (yıl, median, IQR)	25(OH)D (µg/L, median, IQR)	PTH (pg/mL, median, IQR)	Kalsiyum (mg/dL, median, IQR)
Cinsiyet	Kadın	1578	82,5	55,0 (19,02)	22,64 (18,40)	52,09 (33,13)	9,68 (0,67)
	Erkek	334	17,5	52,2 (25,40)	22,06 (17,15)	45,46 (36,06)	9,66 (0,70)
Toplam		1912	100,0				

25(OH)D, 25 hidroksi vitamin D; IQR, interquartile range, PTH, parathormon

25(OH)D bakılan 12484 olgunun 2757'sinde (% 22,1) eksiklik, 3692'sinde (%29,6) yetersizlik, 5977'sinde (%47,9) optimal D vitamini düzeyi ve 58'inde (%0,5) hipervitaminoz mevcuttu. 25(OH)D ile eş zamanlı PTH ve kalsiyum bakılan olguların 334'ünde (%17,5) eksiklik, 484'ünde (%25,3) yetersizlik, 1085'inde (%56,7) optimal D vitamini düzeyi, 9'unda (%0,5) hipervitaminoz tespit edildi.

25(OH)D bakılan 12484 olguda 25(OH)D ortanca değeri; kadınlarda 19,36 µg/L (18,42), erkeklerde 19,50 µg/L (14,85) bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,058). Eş zamanlı PTH ve kalsiyum bakılan grupta 25(OH)D ortanca değeri kadınlarda 22,64 µg/L (18,40), erkeklerde µg/L 22,06 (17,15) bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,485). PTH ortanca değeri; kadınlarda 52,09 pg/mL (33,13), erkeklerde 45,46 pg/mL (36,07) bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve kadınlarda daha yüksekti (p=0,002). Kalsiyum ortanca değeri; kadınlarda 9,68 mg/dL (0,67), erkeklerde 9,66 mg/dL (0,71) bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,665) (Tablo 5).

Tablo 5. 25(OH)D, PTH, kalsiyum düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadın (n=1578)	Erkek (n=334)	p
25(OH)D, µg/L, median (IQR)	22,64 (18,40)	22,06 (17,15)	0,485
PTH, pg/mL, median (IQR)	52,09 (33,13)	45,46 (36,07)	0,002
Kalsiyum, mg/dL, median (IQR)	9,68 (0,67)	9,66 (0,71)	0,665

25(OH)D, 25 hidroksi vitamin D; IQR, interquartile range; PTH, parathormon

25(OH) düzeylerine olguların 544'ünde (%28,45) ilkbaharda, 513'ünde (%26,83) yaz mevsiminde, 433'ünde (%22,64) sonbaharda, 422'sinde (%22,07) kış mevsiminde bakılmıştı. 25(OH)D ortanca değeri; ilkbahar mevsiminde 22,77 µg/L (24,52), yaz mevsiminde 23,92 µg/L (16,23), sonbahar mevsiminde 21,73 µg/L (14,13), kış mevsiminde 20,16 µg/L (18,93) bulundu. Mevsim grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Mevsim gruplarına göre PTH düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,878). Mevsim gruplarına göre kalsiyum ortanca değeri; kış mevsiminde 9,65 mg/dL (0,74), ilkbahar mevsiminde 9,85 mg/dL (0,63), yaz mevsiminde 9,69 mg/dL (0,65), sonbahar mevsiminde 9,50 mg/dL (0,57) bulundu. Mevsim grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Tablo 6).

Tablo 6. 25(OH)D, PTH, kalsiyum düzeylerinin mevsimlere göre karşılaştırılması

	İlkbahar (n=544)	Yaz (n=513)	Sonbahar (n=433)	Kış (n=422)	p
25(OH)D, µg/L, median (IQR)	22,77 (24,52)	23,92 (16,23)	21,73 (14,13)	20,16 (18,93)	<0,001
PTH, pg/mL, median (IQR)	51,47 (33,81)	50,8 (34,65)	50,83 (32,87)	50,76 (32,87)	0,878
Kalsiyum, mg/dL, median (IQR)	9,85 (0,62)	9,69 (0,64)	9,5 (0,57)	9,65 (0,74)	<0,001

25(OH)D, 25 hidroksi vitamin D; IQR, interquartile range; PTH, parathormon

Mevsim gruplarına göre 25(OH)D düzeylerinin tüm ikili karşılaştırmalarda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). 25(OH)D en düşük düzeyleri kış mevsiminde, en yüksek düzeyleri yaz mevsiminde tespit edildi.

Mevsim gruplarına göre kalsiyum düzeylerinin ikili karşılaştırmalarında; kış ve yaz mevsimi arasında anlamlı fark bulunmadı, diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

25(OH)D düzeyine bakılan olguların 1426'si (%74,5) 65 yaş altı, 355'i (%18,5) 65-74 yaş arası ve 131'i (%6,85) 75 yaş ve üstü idi. 25(OH)D ortanca değeri; 65 yaş altı grubunda 18,76 µg/L (17,09), 65-74 yaş arası grubunda 22,50 µg/L (17,70), 75 yaş üstü grubunda 22,12 µg/L (20,07) bulundu. Yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) PTH ortanca değeri; 65 yaş altı grupta 50,26 pg/mL (32,29), 65-74 yaş arası grubunda 52,61 pg/mL (33,82), 75 yaş üstü grupta 60,56 pg/mL (42,15) bulundu. Yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) Yaş gruplarına göre kalsiyum düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,956$) (Tablo 7).

Tablo 7. 25(OH)D, PTH, kalsiyum düzeylerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	65 yaş altı (n=1426)	65-74 yaş (n=355)	75 yaş üstü (n=131)	p
25(OH)D, µg/L, median (IQR)	18,76 (17,09)	22,5 (17,70)	22,12 (20,07)	<0,001
PTH, pg/mL, median (IQR)	50,26 (32,29)	52,61 (33,82)	60,56 (42,15)	<0,001
Kalsiyum, mg/dL, median (IQR)	9,68 (0,69)	9,65 (0,61)	9,71 (0,73)	0,956

25(OH)D, 25 hidroksi vitamin D; IQR, interquartile range; PTH, parathormon

25(OH)D düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımında, ikili karşılaştırmalar sonucuna göre fark 65 yaş altı grubundan kaynaklanmaktaydı ve bu grupta düzeyler daha düşüktü ($p<0,001$).

PTH'nın yaş gruplarına göre dağılımında tüm ikili karşılaştırmalarda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). PTH düzeyleri en düşük 65 yaş altında, en yüksek 75 yaş üstünde tespit edildi.

25(OH)D ile eş zamanlı PTH bakılan hasta grubunun %66,3'ünde PTH normal aralıkta, %30,6'sında PTH yüksek, %3'ünde PTH düşük saptandı. Düşük olan grup analiz dışı bırakıldı. PTH normal aralıkta olan grubun %14'ünde D vitamini eksikliği, %25'inde D vitamini yetersizliği, %60,6'sında optimal D vitamini düzeyi, %0,5'inde hipervitaminoz tespit edildi. PTH'sı yüksek olan grubun %26,1'ünde D vitamini eksikliği, %26,8'inde D vitamini yetersizliği, %46,6'sında optimal D vitamini düzeyi, %0,5'inde hipervitaminoz tespit edildi. PTH yüksek olan grupta D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranı PTH normal olan gruba göre daha yüksek, optimal D vitamini düzeyi olan olgu oranı ise daha düşüktü. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. PTH'ye göre D vitamini durumu

	PTH normal (n=1268)	PTH yüksek (n=586)	p
D vitamini eksikliği n, %	177 (%14,0)	153 (%26,1)	<0,001
D vitamini yetersizliği n, %	317 (%25,0)	157 (%26,8)	<0,001
Optimal D vitamini n, %	768 (%60,6)	273 (%46,6)	<0,001
Hipervitaminoz n, %	6 (%0,5)	3 (%0,5)	<0,001
Toplam n, %	1268 (%100)	586 (%100)	

PTH, parathormon

D vitamini eksikliği, yetersizliği ve optimal düzeyi olan grupların PTH ortanca düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). PTH için tüm ikili karşılaştırmalarda da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (Tablo 9). D vitamini eksikliği, yetersizliği ve optimal düzeyi olan grupların kalsiyum ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,096$).

Tablo 9. 25(OH)D düzeylerine göre PTH ve kalsiyumun karşılaştırılması

	D vitamini eksikliği (n=334)	D vitamini yetersizliği (n=484)	Optimal D vitamini düzeyi (n=1085)	p
PTH pg/mL, median (IQR)	62,29 (38,29)	53,28 (32,11)	47,28 (31,13)	<0,001
Kalsiyum mg/dL median (IQR)	9,60 (0,75)	9,65 (0,65)	9,71 (0,67)	0,096

25(OH)D, 25 hidroksi vitamin D; IQR, interquartile range; PTH, parathormon

Spearman Korelasyon analizine göre; 25(OH)D düzeyi ile yaş arasında, zayıf düzeyde pozitif ($r_{\text{spearman}} = 0,205$) bir korelasyon bulundu ($p < 0,001$). 25(OH)D düzeyi ile kalsiyum düzeyi arasında, ihmal edilebilir düzeyde pozitif ($r_{\text{spearman}} = 0,051$) bir korelasyon bulundu ($p = 0,026$). 25(OH)D düzeyi ile PTH düzeyi arasında zayıf düzeyde negatif ($r_{\text{spearman}} = -0,207$) bir korelasyon bulundu ($p < 0,001$). Yaş ile PTH düzeyi arasında ihmal edilebilir düzeyde pozitif ($r_{\text{spearman}} = 0,135$) bir korelasyon bulundu ($p < 0,001$). Yaş ile kalsiyum düzeyi arasında ihmal edilebilir düzeyde pozitif ($r_{\text{spearman}} = 0,059$) bir korelasyon bulundu ($p = 0,010$). PTH ile kalsiyum düzeyi arasında ihmal edilebilir düzeyde pozitif ($r_{\text{spearman}} = 0,070$) bir korelasyon bulundu ($p = 0,002$) (Tablo 10).

Tablo 10. 25(OH)D, yaş, PTH ve kalsiyum arasındaki korelasyon

	25(OH)D	Yaş	PTH	Kalsiyum
25 (OH)D	-	$r = 0,205$ $p < 0,001$	$r = -0,207$ $p < 0,001$	$r = 0,051$ $p < 0,026$
Yaş	$r = 0,205$ $p < 0,001$	-	$r = 0,135$ $p < 0,001$	$r = 0,059$ $p = 0,010$
PTH	$r = -0,207$ $p < 0,001$	$r = 0,135$ $p < 0,001$	-	$r = 0,070$ $p = 0,002$
Kalsiyum	$r = 0,051$ $p < 0,026$	$r = 0,059$ $p = 0,010$	$r = 0,070$ $p = 0,002$	-

25(OH)D, 25 hidroksi vitamin D; PTH, parathormon

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 18 yaş üstü bireylerde yaş gruplarının, cinsiyetin ve mevsimsel farklılıkların 25(OH)D düzeylerine etkisi, ayrıca 25(OH)D düzeyi ile PTH ve kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Çalışmada 1 Ocak 2022 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda 25(OH)D düzeylerine bakıldığı görüldü. 25(OH)D düzeyleri iki cinsiyette benzerdi. D vitamininin mevsimsel farklılıkları değerlendirildiğinde, 25(OH)D düzeyleri kış aylarında yaz aylarına göre düşük bulundu. 25(OH)D düzeyi 65 yaş altı grupta 65-74 ve 75 yaş üstü gruplara göre daha düşüktü. PTH düzeyi ise kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulundu. Artan yaş ile birlikte PTH düzeyleri yüksek bulundu. 25(OH)D ile kalsiyum arasında zayıf pozitif, PTH arasında ise zayıf negatif bir korelasyon bulundu.

Bu çalışmada 25(OH)D tetkiki yapılan tüm olgular incelendiğinde 2757 (%22,1) hastada D vitamini eksikliği, 3692 (%29,6) hastada D vitamini yetersizliği, 5977 (%47,9) hastada optimal D vitamini düzeyi, 58 (%0,5) hastada hipervitaminoz tespit edildi. Bu sonuçlar bize bir yıllık sürede 25(OH)D düzeyi bakılan hastaların sadece yarısına yakınında sonuçların normal olduğunu göstermektedir. Bu hastaların ne kadarının takviye veya tedavi aldığına kayıtlardan ve hastane bilgi sistemlerinden ulaşılamamıştır.

25(OH)D düzeyi bakılan 12484 hastanın 9578'İ (%76,7) kadın, 2906'sı (%23,3) erkekti. Literatürde benzer birçok çalışmada kadın popülasyonda erkek popülasyona göre 25(OH)D düzeylerinin daha fazla bakıldığı görülmektedir (102-105). Bu durum kadınların sağlık taramalarına daha çok önem veriyor olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca postmenopozal osteoporoz değerlendirmesinde 25(OH)D düzeylerine rutin olarak bakılmasından kaynaklanabilir. Bu çalışmada, kadınlarda 25(OH)D ortanca düzeyi 19,36 µg/L, erkeklerde ise 19,5 µg/L olarak bulundu. Çalışma cinsiyetler arası fark bakımından değerlendirildiğinde kadın ve erkekler arasında 25(OH)D düzeyi ortancalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Literatürde yapılan birçok çalışmada 25(OH)D düzeyi erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda bulunmuştur (102-105). Bu farklılığın kadın ve erkek cinsiyet arasındaki vücut yağ içeriği ve dağılım farklılığına, çalışma yapılan ülkedeki kadın giyim alışkanlıklarına ve sosyal

yaşantısına bağlı olabileceği bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamız gibi cinsiyetler arası fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur. Uçar ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada kadın ve erkek cinsiyette 25(OH)D ortalamaları benzer bulunmuştur (106). Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadın ve erkeklerde D vitamini düzeyleri benzer bulunmuştur (107). Bu konuda yorum yapabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, 25(OH)D düzeyi hem taranan tüm olgularda, hem de eş zamanlı PTH ve kalsiyumla birlikte bakılan olgularda kadın ve erkeklerde benzer bulunmasına rağmen, PTH düzeyinin cinsiyetlere göre karşılaştırılmasına bakıldığında; kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Lu ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 2588 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Bunların 1939'u kadın, 649'u erkekti. Yaşları 20 ila 96 arasında değişmekteydi (108). Çalışmanın sonucunda erkeklerin PTH ortalaması kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Yan ve arkadaşlarının yaptığı 60-83 yaş arası hastaların tarandığı ortak bir çalışmada PTH ortalaması kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (109). Bates ve arkadaşları tarafından 65 yaş üstü bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada 773 kişi taranmıştır (110). Çalışmada PTH düzeyleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu izlenmiştir.

Literatürde kalsiyum düzeylerinin kadın ve erkek cinsiyet arasındaki farklılıklarını inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Dawson-Hughes ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, 65 yaş üstü 391 kişi incelenmiştir. Bu hastaların 182'si erkek, 209'u kadındı (111). Ortalama kalsiyum konsantrasyonu erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ise kalsiyum düzeyi dağılımı değerlendirildiğinde, kalsiyum ortanca değerleri kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışma 18 yaş üstünü dahil eden tüm erişkin yaş grubunu kapsarken Dawson-Hughes ve arkadaşlarının çalışması 65 yaş üstü yaş grubunu kapsamaktadır. Bu konuda değerlendirmede bulunabilmek için tüm yaş gruplarını kapsayan daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamininin mevsimsel farklılıkları değerlendirmek amacıyla Niculescu ve arkadaşları tarafından 22.661 kişi üzerinde araştırma yapılmış, D vitamini düzeyinin en yüksek ölçüldüğü dönem yaz sonu iken en düşük düzeylerin ilkbahar başlarında

olduğu görülmüş, yani belirgin bir mevsimsel varyasyon tespit edilmiştir (108). Hansen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Danimarka’da yaşları 2 ile 69 arasında değişen 3092 kişi incelenmiştir (112). D vitamininin en düşük konsantrasyonları Şubat ve Mart ayında, en yüksek konsantrasyonları ise Ağustos ayında tespit edilmiştir. Yine Bhattoa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 319 postmenopozal Macar kadın incelenmiş, D vitamini eksikliği prevalansı ilkbaharda %71,0 yaz aylarında %46,3, sonbaharda %49,4 ve kış aylarında %56,7 olarak tespit edilmiştir (110). Bu çalışmada 25(OH)D’nin en yüksek düzeyleri yaz mevsiminde, en düşük düzeyleri ise kış mevsiminde tespit edildi ve mevsim grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamız literatür ile uyumlu izlenmiştir. Benzer çalışmalarda da görüldüğü gibi D vitamininin primer kaynağı olan güneş, mevsimsel varyasyonu büyük ölçüde açıklamaktadır.

PTH’nın mevsimsel farklılıkları değerlendirildiğinde, Kristal-Boneh ve arkadaşları tarafından 1995-1996 yılları arasında İsrail’de kalsitropik hormonların mevsimsel değişimlerini araştıran bir çalışmada PTH düzeyleri yaz ve kış aylarında benzer ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (113). Vurgun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PTH düzeylerinde mevsimler arası fark bulunmamıştır (114). Çalışmamızda tüm karşılaştırmalarda PTH düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamız literatür ile uyumlu izlenmiştir. Bu çalışma literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde PTH düzeylerinin mevsimlerden etkilenmediği yorumunu yapabiliriz.

Kalsiyumun mevsimsel farklılıklarını değerlendiren, Piirainen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada D vitamini ve PTH’nın mevsimsel değişiminin kalsiyum düzeylerine etkisi incelenmiştir, kalsiyum düzeylerinin mevsimsel farklılık göstermediği saptanmıştır (113). Kleine ve arkadaşlarının diyaliz hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada, kalsiyum düzeyleri kış aylarına kıyasla yaz aylarında daha yüksek ölçülmüş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (115). Bu çalışmada mevsim gruplarına göre kalsiyum düzeylerinin ikili karşılaştırmalarında; kış ve yaz mevsimi arasında anlamlı fark bulunmamıştır, diğer ikili karşılaştırmalarda ise anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamız literatür ile çelişmektedir. Ancak kalsiyum düzeylerinin mevsimsel farklılıkları üzerine sınırlı sayıda çalışma olması ve benzer çalışmaların hasta popülasyonlarının farklı olması bu konuda net bir görüş birliği

sağlayamayacaktır. Ayrıca kalsiyum düzeylerini etkileyen birçok farklı faktör de göz ardı edilmemelidir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yaş gruplarına göre 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldığında, yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İkili karşılaştırmalarda ise fark 65 yaş altı grubundan kaynaklanmaktaydı ve bu grupta düzeyler daha düşüktü. Bulgular literatürle uyumludur. Uçar ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada yaş gruplarına göre ortalama D vitamini düzeyleri genç yaş grubuna göre ileri yaşta daha yüksek bulunmuştur (106). Çubukçu ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada hem kadınlarda hem erkeklerde yaşla birlikte D vitamini düzeyleri artış göstermiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (116). Yaşla birlikte deride D vitamini sentezi azalacağından 25(OH)D düzeylerinin daha düşük olması beklenir. Bu çalışma ve literatürdeki diğer bazı çalışmalarda daha büyük yaş gruplarında daha yüksek 25(OH)D düzeylerinin saptanması, artan yaşla birlikte D vitamini takviyelerinin daha fazla alınmasına bağlı olabilir. Bu çalışmada reçete ve kayıt bilgilerine tam ulaşamadığı için olguların takviye alıp almadığını saptamak mümkün olmamıştır.

Yaş gruplarına göre PTH düzeyleri karşılaştırıldığında, yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve PTH düzeyleri en düşük 65 yaş altında, en yüksek 75 yaş üstünde tespit edildi. Minisola ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada yaş arttıkça serum PTH konsantrasyonunda anlamlı bir artış olduğu izlenmiştir (117). Bates ve arkadaşlarının 773 olgu üzerinde yaptığı bir çalışmada PTH düzeylerinin yaşla birlikte önemli ölçüde arttığı görülmüştür (110). Çalışmamız literatür ile uyumlu izlenmiştir. Artan yaş ile birlikte deride D vitamini ve böbrekte 1,25(OH)₂D sentezinin azalması ile birlikte 1,25(OH)₂D'ye karşı artan barsak direnci sonucu azalmış kalsiyum Emilimi, PTH salgısının artması ile sonuçlanır ve bu mekanizma yaş ile PTH düzeyi arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada yaş gruplarına göre kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Minisola ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sadece erkeklerde yaşlandıkça serum iyonize kalsiyum düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (117). Literatürde yaşa bağlı kalsiyum düzeyleri ile ilgili çok sınırlı sayıda çalışma mevcut olup bu konuda daha fazla çalışma yapılması uygun olacaktır.

Olgular PTH normal ve yüksek olarak ayrılıp iki grup karşılaştırıldığında, PTH yüksek olan grupta hem D vitamini eksikliği hem de D vitamini yetersizliği prevalansı daha yüksek oranda görülmüş, optimal D vitamini düzeyi olan olgu oranı ise daha düşük görülmüştür. Bu bulgular D vitamini düzeyleri düştükçe sekonder olarak PTH'nın arttığının göstergesidir. PTH normal ve yüksek olan grupların her birinde hipervitaminoz oranlarının %0,5 olarak aynı oranda saptanmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmesi tam olarak yorumlanamamaktadır. Bu durum hipervitaminoz olgularının çok az sayıda olmasına bağlı olabilir (1, 82).

Çalışmada D vitamini eksikliği olan gruptan yetersizlik ve optimal düzey olan gruba doğru gidildikçe PTH düzeylerinin arttığı izlenmiştir. Bu durum düşük 25(OH)D düzeylerine bağlı olarak azalmış kalsiyum emilimi sonucu gelişen sekonder hiperparatiroidi ile açıklanabilmektedir (1, 82, 118, 119). Kalsiyum düzeylerinin üç grupta da benzer olması da gelişen sekonder hiperparatiroidi nedeniyle beklenen bir durumdur.

25(OH)D ile yaş arasındaki korelasyona bakıldığında, 25(OH)D düzeyi ile yaş arasında, zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon bulundu. Epstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erkeklerde D vitamini konsantrasyonlarının 65 yaşına kadar artan yaş ile birlikte sabit kaldığı, 65 yaşından sonra konsantrasyonların önemli ölçüde azaldığı; kadınlarda ise 65 yaşına kadar artıp 65 yaşından sonra önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir (120). Literatürde bu konu ile ilgili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Benzer çalışma ile sonuçlarımız örtüşmemektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

25(OH)D ile PTH arasındaki korelasyona bakıldığında, 25(OH)D düzeyi ile PTH düzeyi arasında zayıf düzeyde negatif bir korelasyon bulunmuştur. Kroll ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyleri yaz aylarında daha yüksek, kış aylarında daha düşük seviyelerde izlenmiştir (119). PTH ölçümleri de D vitamini ile örüntü oluşturarak kış aylarında en yüksek, yaz aylarında en düşük ölçülmüştür (121). Hegarty ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamini düzeyleri ile PTH arasında ters orantılı bir korelasyon tespit edilmiştir (122). Chapuy ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise PTH ile D vitamini arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur (123). Arya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PTH ile D vitamini

arasında anlamlı ters korelasyon izlenmiştir (124). Bu çalışmada 25(OH)D ile PTH arasındaki negatif korelasyon zayıf da olsa, bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur.

25(OH)D düzeyi ile kalsiyum arasındaki korelasyona bakıldığında, 25(OH)D düzeyi ile kalsiyum düzeyi arasında, ihmal edilebilir düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur. AlQuaiz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kalsiyum ve D vitamini arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (125). Bu çalışmanın bulguları literatür ile uyumlu izlenmiştir.

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'ne 1 Ocak 2022 ve 31 Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran olguların D vitamini durumu cinsiyet, yaş ve mevsimsel farklılıklar açısından değerlendirilmiş olup D vitamini ile ilişkili faktörlerle ilgili literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirilmiştir. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi bölgedeki referans hastane olduğu için bir yıllık süre içinde bölgenin D vitamini durumu hakkında bilgi vermesi açısından değerlidir. Çalışmada bakılan 25(OH)D düzeylerinin sadece yarıya yakın bir kısmının optimal düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada bir yıl içinde toplam 12484 25(OH)D taraması yapılmış, bunların 1912'sinde (%29) eş zamanlı PTH ve kalsiyum da bakılmıştır. Benzer çalışmalarda bir yıl içinde 225 ile 2835 arasında değişen sayıda 25(OH)D bakılmıştır (102, 103, 125). Benzer büyüklükte kısıtlı çalışma mevcuttur ve tek merkez değil bir çok primer sağlık merkezinden gelen verileri kapsamaktadır (105). Bu çalışmada tarama yapılan olgu sayısının fazlalığı çalışmanın güçlü noktasıdır. Ancak hangi olgularda endikasyon dahilinde 25(OH)D tetkiki istendiği bilinmemektedir.

Çalışmada hastaların D vitamini takviyesi alıp almadıkları, kronik hastalık durumları, güneşe maruz kalma süreleri, sosyolojik özellikleri bilinmemekteydi. Bu durumların bilinmemesi kayıt sistemimizin eksikliklerinden kaynaklanıyor olabileceği gibi hastaların 25(OH)D sonuçlarını göstermek için hekimlerine geri dönüş yapmamasından da kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışma Türkiye'nin Karadeniz bölgesinden gelen hasta grubunu kapsamakta idi. Mevsimsel olarak yağışlı ve bulutlu gün sayısı fazla olan bir iklimde yapılan incelemeler ve hastaların özgeçmişlerinin bilinmemesi, çalışmanın kısıtlılıkları idi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 1 Ocak 2022 - 31 Aralık 2022 tarihleri arasında hastanemize başvuran 12484 hastanın cinsiyet, yaş ve mevsimlere göre D vitamini durumu; ayrıca eş zamanlı PTH ve kalsiyum bakılan 1912 hastanın 25(OH)D düzeyleri ile PTH ve kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiş ve şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Hastaların %76.7'si kadın, %23.3'ü erkekti. Kadınların yaş ortalaması 48.7, erkeklerin 50.4'tü. 25(OH)D ortanca değeri; kadınlarda 19,36 µg/L (18,42), erkeklerde 19,50 µg/L (14,85) olarak bulundu ve cinsiyet bakımından kadın ve erkeklerde 25(OH)D düzeyleri benzerdi.
2. PTH ortanca değeri; kadınlarda 52,09 pg/mL (33,13), erkeklerde 45,46 pg/mL (36,07) olarak bulundu ve kadınlarda PTH düzeyleri erkeklere göre yüksekti.
3. Kalsiyum ortanca değeri; kadınlarda mg/dL 9,68 (0,67), erkeklerde mg/dL 9,66 (0,71) bulunmuştur ve her iki cinsiyette kalsiyum düzeyleri benzerdi.
4. 25(OH)D ortanca değeri; ilkbahar mevsiminde 22,77 µg/L (24,52), yaz mevsiminde 23,92 µg/L (16,23), sonbahar mevsiminde 21,73 µg/L (14,13), kış mevsiminde 20,16 µg/L (18,93) bulunmuştur ve en düşük düzeyler kış mevsiminde, en yüksek düzeyler ise yaz mevsiminde tespit edildi.
5. PTH ortanca değeri; ilkbahar mevsiminde 51,47 pg/mL (33,81), yaz mevsiminde 50,8 pg/mL (34,65), sonbahar mevsiminde 50,83 pg/mL (32,87), kış mevsiminde 50,76 pg/mL (32,87) bulunmuştur ve mevsimler açısından PTH düzeyleri benzerdi.
6. Kalsiyum ortanca değeri; ilkbahar mevsiminde 9,85 mg/dL (0,63), yaz mevsiminde 9,69 mg/dL (0,65), sonbahar mevsiminde 9,50 mg/dL (0,57), kış mevsiminde 9,65 mg/dL (0,74) bulunmuştur. Mevsim gruplarına göre ikili karşılaştırmalarda kış ve yaz mevsimi arasında anlamlı fark bulunmamış, diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmuştur.
7. 25(OH)D ortanca değeri; 65 yaş altı grubunda 18,76 µg/L (17,09), 65-74 yaş arası grubunda 22,50 µg/L (17,70), 75 yaş üstü grubunda 22,12 µg/L (20,07) bulunmuştur ve 65 yaş altı grupta 25(OH)D düzeyleri daha düşük saptanmıştır.

8. PTH ortalanca değeri; 65 yaş altı grupta 50,26 pg/mL (32,29), 65-74 yaş arası grubunda 52,61 pg/mL (33,82), 75 yaş üstü grupta 60,56 pg/mL (42,15) bulunmuştur ve artan yaş ile birlikte PTH düzeyleri yüksek saptanmıştır.
9. Kalsiyum ortalanca değeri; 65 yaş altı grupta 9,68 mg/dL (0,69), 65-74 yaş arası grubunda 9,65 mg/dL (0,61), 75 yaş üstü grupta 9,71 mg/dL (0,73) bulunmuştur ve yaş gruplarına göre kalsiyum düzeyleri benzer saptanmıştır.
10. 25(OH)D bakılan 12484 olgunun 2757'sinde (% 22,1) eksiklik, 3692'sinde (%29,6) yetersizlik, 5977'sinde (%47,9) optimal D vitamini düzeyi ve 58'inde (%0,5) hipervitaminoz mevcuttu. 25(OH)D ile eş zamanlı PTH ve kalsiyum bakılan olguların 334'ünde (%17,5) eksiklik, 484'ünde (%25,3) yetersizlik, 1085'inde (%56,7) optimal D vitamini düzeyi, 9'unda (%0,5) hipervitaminoz tespit edildi.
11. 25(OH)D ile eş zamanlı PTH bakılan hasta grubunun %66,3'ünde PTH normal aralıkta, %30,6'sında PTH yüksek, %3'ünde PTH düşük saptanmıştır. PTH normal aralıkta olan grubun %14'ünde D vitamini eksikliği, %25'inde D vitamini yetersizliği, %60,6'sında optimal D vitamini düzeyi, %0,5'inde hipervitaminoz tespit edilmiştir. PTH'sı yüksek olan grubun %26,1'ünde D vitamini eksikliği, %26,8'inde D vitamini yetersizliği, %46,6'sında optimal D vitamini düzeyi, %0,5'inde hipervitaminoz tespit edilmiştir. Bu analiz azalan 25(OH)D düzeylerine artan PTH yanıtını göstermeye katkı sağlamıştır.
12. D vitamini eksikliği olan grupta PTH ortalanca değeri 62,29 pg/mL (38,29), kalsiyum ortalanca değeri 9,60 mg/dL (0,75); D vitamini yetersizliği olan grupta PTH ortalanca değeri 53,28 pg/mL (32,11), kalsiyum ortalanca değeri 9,65 mg/dL (0,65); Optimal D vitamini düzeyi olan grupta PTH ortalanca değeri 47,28 pg/mL (31,13), kalsiyum ortalanca değeri 9,71 mg/dL (0,67) tespit edilmiştir ve azalan 25(OH)D düzeylerine artmış PTH yanıtı gösterilmiş olup gelişen sekonder hiperparatiroidi nedenli kalsiyum düzeyleri benzer bulunmuştur.
13. D vitamini ile yaş arasında pozitif, PTH arasında negatif ve kalsiyum arasında ise pozitif bir ilişki bulunmuştur. D vitamini ile yaş ve PTH arasındaki ilişkili literatür bilgisi ile uyumlu olup D vitamini ile yaş arasındaki ilişki hakkında sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Ayrıca olguların D vitamini takviyesi alıp

almadıkları, kronik hastalık durumlarının bilinmemesi gibi nedenler bu analizin doğruluğunu tartışmaya açabilmektedir.

Çalışmanın Karadeniz bölgesinin Samsun ilinde, üniversitesi hastanesinde dolayısıyla Samsun dışında bölgedeki birçok yerleşim yerinden hastaların başvurduğu üçüncü basamak bir merkezde yapılmış olması bölgedeki D vitamini durumu hakkında fikir vermektedir. Karadeniz bölgesi ülkenin en çok yağış alan bölgelerinden biri olmakla birlikte kış ve yaz mevsiminin sıcaklık farkının en az olan iklim tipine sahiptir. Ayrıca bölgede güneşli gün sayısı az, bulutlu gün sayısı ve nem oranı fazladır. Tüm bu bölgesel özellikler mevsimsel D vitamini değişikliklerinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. D vitamini düzeylerinin azalmasına bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidinin iskelet sağlığı ve diğer sistemler üzerindeki önemli etkileri nedeniyle, D vitamini durumu hakkında hekimler ve hastalar arasında farkındalığın artırılması çok önemlidir. D hastaları güneş ışığına maruz kalma, D vitamini ile zenginleştirilmiş gıdaların alınmasına yönlendirmek açısından da önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007;357(3):266-81.
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(6):1678S-88S.
3. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):362-71.
4. Freedman DM, Looker AC, Chang S-C, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(21):1594-602.
5. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog* 2020;16(9):e1008874.
6. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med* 1992;326(18):1173-7.
7. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Natl Acad Press*: 2011. 1132 p.
8. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1132-41.
9. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):S1689-S96.
10. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013;5(1):51-108.
11. Daniel D, Bikle M. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/> adresinden 05/07/2023 tarihinde indirilmiştir.
12. Prabhu AV, Luu W, Sharpe LJ, Brown AJ. Cholesterol-mediated degradation of 7-dehydrocholesterol reductase switches the balance from cholesterol to vitamin D Synthesis. *J Biol Chem* 2016;291(16):8363-73.
13. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980;210(4466):203-5.
14. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981;211(4482):590-3.
15. Holick MF, Richtand NM, McNeill SC, et al. Isolation and identification of previtamin D3 from the skin of rats exposed to ultraviolet irradiation. *Biochem* 1979;18(6):1003-8.
16. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Investig* 1985;76(2):470-3.

17. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):373-8.
18. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, Maclaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6):1165-8.
19. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(4):1099-103.
20. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(20):7711-5.
21. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin d 25-hydroxylase. *J Biol Chem* 2003;278(39):38084-93.
22. Bikle DD, Feingold KR, Anawalt B, et al. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
23. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell* 1999;96(4):507-15.
24. Esteban L, Vidal M, Dusso A. 1 α -Hydroxylase transactivation by γ -interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBP β expression and activation. *J. Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:131-7.
25. Gray TK, Lester GE, Lorenc RS. Evidence for extra-renal 1 α -hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D₃ in pregnancy. *Science* 1979;204(4399):1311-3.
26. Stoffels K, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C. Immune regulation of 1 α -hydroxylase in murine peritoneal macrophages: Unravelling the IFN γ pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3):567-71.
27. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spierer Z, Golander A. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃, and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979;281(5729):317-9.
28. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):243-53.
29. Kitanaka S, Takeyama K-i, Murayama A, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D–deficiency rickets. *N Engl J Med* 1998;338(10):653-62.
30. Medicine FaNBotIo. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine Vitamin D. In: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, fluoride. *Natl Acad Press* 1997:p.250.
31. Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. Vitamin D. *StatPearls* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2022.

32. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D—new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):619-30.
33. Vitamin D Durumu. TEMD Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 16. Baskı, Ankara, 2022;p.121.
34. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, *Endocr Pract* 2016;22(9):1111-8.
35. 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(7):1911-30.
36. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85(8):752-8.
37. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):E1283-E304.
38. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BEC. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008;23(11):1859-63.
39. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid Hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):E436-E46.
40. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med* 2011;124(12):1165-70.
41. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2010;303(18):1815-22.
42. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, et al. Three-Phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older1, 2, 3. *J Nutrients* 2010;140(3):595-9.
43. Herrick KA, Storandt RJ, Afful J, et al. Vitamin D status in the United States, 2011–2014. *Am J Clin Nutr* 2019;110(1):150-7.
44. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144:138-45.
45. Vitamin D Eksikliği Sıklığı. TEMD Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 16. Baskı, Ankara, 2022;16:122.
46. Vitamin D Eksikliği Sıklığı. TEMD Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 16. Baskı, Ankara, 2022;16:122-3

47. Satman I, Boztepe H, Kalaca S, Ozbey N, Omer B, Tanakol R, Tutuncu Y, Genc S, Alagol F. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in Turkish adults. [Endocrine Abstracts](#). March 2013
48. Hataysal E, Saraçlıgil B, Abusoglu S, Ünlü A, Vatansev H. Prevalence of vitamin D deficiency in healthy adults. *Turk J Fam Med Prim Care* 2019;335-41.
49. Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009;80(8):841-6.
50. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;162(2):133-40.
51. Vitamin D eksikliği ve direncinin nedenleri 2023. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F58837&topicKey=ENDO%2F2022&search=vitamin%20d%20eksikli%C4%9Fi&rank=1~150&source=see_link/ adresinden 05/07/2023 tarihinde indirilmiştir.
52. LeFevre ML. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;162(2):133-40.
53. Silva C, Fung AWS, Masson V, et al. Vitamin D toxicity from an unusual and unexpected source: a report of 2 cases. *Horm Res Paediatr* 2023;96(3):332-340.
54. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr* 2012;54(2):93-8.
55. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D toxicity-a clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:550.
56. Beyazıt N, Haspolat Y. D hipervitaminoz. Çocuk Kronik Hastalıklarında Beslenme-5. Ankara, Orient Yayınları, 2021, p. 507.
57. Rahesh J, Chu V, Peiris AN. Hypervitaminosis D without toxicity. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;33(1):42-3.
58. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1354-8.
59. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(3):327-31.
60. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(6):1121-7.
61. Holick MF. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up-to-date perspective. *Mayo Clin Proc* 2015;90(5):561-4.
62. Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. *Pediatr Nephrol* 2013;28(8):1195-206.
63. Spiller HA, Good TF, Spiller NE, Aleguas A. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000-2014: Temporal trends and outcomes. *Hum Exp Toxicol* 2016;35(5):457-61.

64. Asif A, Farooq N. Vitamin D toxicity. *StatPearls* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023-Jan
65. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):582s-6s.
66. Caruana RJ, Buckalew VM, Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Med (Baltimore)* 1988;67(2):84-99.
67. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med* 2004;115(4):69-70, 3-6.
68. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992;326(18):1196-203.
69. Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(6):1445-9.
70. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67(9):1959-66.
71. Schöfl C. [Update - Calcium metabolism]. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144(16):1125-32.
72. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 Suppl 1:S23-30.
73. Reid IR, Bolland MJ. Controversies in medicine: the role of calcium and vitamin D supplements in adults. *Med J Aust* 2019;211(10):468-73.
74. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrients* 1997;13(7-8):664-86.
75. Wilson RF, Binkley LE, Sabo FM, Jr., Wilson JA, Munkarah MM, Dulchavsky SA, et al. Electrolyte and acid-base changes with massive blood transfusions. *Am Surg* 1992;58(9):535-44; discussion 44-5.
76. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the intensive care unit: a review of pathophysiology, diagnosis, and modern therapy. *J Intensive Care Med* 2015;30(5):235-52.
77. Cormick G, Belizán JM. Calcium intake and health. *Nutrients* 2019;11(7).
78. Baird GS. Ionized calcium. *Clin Chim Acta* 2011;412(9-10):696-701.
79. Newberry SJ, Chung M, Shekelle PG, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes (update). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2014(217):1-929.
80. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):26-34.
81. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D"ecline? *Mol Aspects Med* 2008;29(6):415-22.
82. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):537s-40s.

83. Hewison M. Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9(5):485-90.
84. Mohr SB. A brief history of vitamin d and cancer prevention. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):79-83.
85. Norman AW. A vitamin D nutritional cornucopia: new insights concerning the serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88(6):1455-6.
86. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008;118(12):3820-8.
87. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008;76(9):3837-43.
88. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(2):216-24.
89. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med* 2010;61(1):91-104.
90. Ho BB, Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology. *J Mol Endocrinol* 2021;66(2):R23-R32.
91. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78(4):1193-231.
92. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Aca. Sci* 1985;82(12):4270-3.
93. Ward DT, Riccardi D. New concepts in calcium-sensing receptor pharmacology and signalling. *Br J Pharmacol* 2012;165(1):35-48.
94. Zeng S, Chu C, Doebis C, von Baehr V, Hoche B. Reference values for free 25-hydroxy-vitamin D based on established total 25-hydroxy-vitamin D reference values. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2021;210:105877.
95. Tsuprykov O, Chen X, Hoche C-F, Skoblo R, Lianghong Y, Hoche B. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;180:87-104.
96. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999;96(4):507-15.
97. Chapron BD, Chapron A, Phillips B, et al. Reevaluating the role of megalin in renal vitamin D homeostasis using a human cell-derived microphysiological system. *ALTEX* 2018;35(4):504-15.
98. Knutson A, Hellman PER, ÅKerstrÖM G, Westin G. Characterization of the human megalin/LRP-2 promoter in vitro and in primary parathyroid cells. *DNA Cell Biol* 1998;17(6):551-60.
99. Segersten U. 25-Hydroxyvitamin D3-1 -hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2967-72.

100. Cirillo M, Bilancio G, Guarino E, et al. Vitamin D status and indices of mineral homeostasis in the population: differences between 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D. *Nutrients* 2019;11(8):1777.
101. Kydd A, Fleming A, Paoletti I. Exploring terms used for the oldest old in the gerontological literature. *J Aging Soc* 2020;10(2).
102. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:1-7.
103. Maldonado G, Paredes C, Guerrero R, Ríos C. Determination of vitamin D status in a population of ecuadorian subjects. *Sci World J* 2017;2017.
104. Niculescu DA, Capatina CAM, Dusceac R, Caragheorgheopol A, Ghemigian A, Poiana C. Seasonal variation of serum vitamin D levels in Romania. *Arch Osteoporos* 2017;12:1-7.
105. Göktaş O, Ersoy C, Ercan I, Can FE. Vitamin D status in the adult population of Bursa-Turkey. *Eur J Gen Pract* 2020;26(1):156-62.
106. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara etlik ihtisas eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2(1):12-5.
107. Bozkurt S, Alkan BM, Yildiz F, et al. Age, sex, and seasonal variations in the serum vitamin D3 levels in a local Turkish population. *Arch Rheumatol* 2014;29(1):014-9.
108. Lu H-K, Zhang Z, Ke Y-H, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover. *PloS One* 2012;7(11):e47264.
109. Yan L, Zhou B, Wang X, et al. Older people in China and the United Kingdom differ in the relationships among parathyroid hormone, vitamin D, and bone mineral status. *Bone* 2003;33(4):620-7.
110. Bates C, Carter G, Mishra G, O'shea D, Jones J, Prentice A. In a population study, can parathyroid hormone aid the definition of adequate vitamin D status? A study of people aged 65 years and over from the British National Diet and Nutrition Survey. *Osteoporos Int* 2003;14:152-9.
111. 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(1):67-71.
112. Hansen L, Tjønneland A, Køster B, et al. Vitamin D status and seasonal variation among Danish children and adults: a descriptive study. *Nutrients* 2018;10(11):1801.
113. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Seasonal changes in calcitropic hormones in Israeli men. *Eur J Epidemiol* 1999;15:237-44.
114. Vurgun E, Evliyaoğlu O, Vardar M. Assessment of vitamin D deficiency level by the physiological response of parathyroid hormone in Turkish adults. *Turk J Biochem* 2018;43(5):502-9.

- 115.Kleine C-E, Obi Y, Streja E, et al. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of bone and mineral disorder in dialysis patients. *Bone* 2019;124:158-65.
- 116.Çubukçu M, Recai A, Müderrisoğlu S. Samsun İlinde D vitamini düzeylerinin yaş, cinsiyet ve mevsimsel özelliklere göre değerlendirilmesi. *Ank Med J* 2019;19(4):769-75.
- 117.Minisola S, Pacitti M, Scarda A, et al. Serum ionized calcium, parathyroid hormone and related variables: effect of age and sex. *Bone Miner* 1993;23(3):183-93.
- 118.Ritter C, Armbrecht H, Slatopolsky E, Brown A. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int* 2006;70(4):654-9.
- 119.Joo NS, Dawson-Hughes B, Kim YS, Oh K, Yeum KJ. Impact of calcium and vitamin D insufficiencies on serum parathyroid hormone and bone mineral density: Analysis of the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3, 2009 and KNHANES V-1, 2010). *J Bone Miner Res* 2013;28(4):764-70.
- 120.Epstein S, Bryce G, Hinman J, et al. The influence of age on bone mineral regulating hormones. *Bone* 1986;7(6):421-5.
- 121.Kroll MH, Bi C, Garber CC, et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PloS One* 2015;10(3):e0118108.
- 122.Hegarty V, Woodhouse P, Khaw K-T. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly people. *Age and Ageing* 1994;23(6):478-82.
- 123.Chapuy M-C, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.
- 124.Arya V, Bhambri R, Godbole MM, Mithal A. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy Asian Indians. *Osteoporos Int* 2004;15:56-61.
- 125.AlQuaiz AM, Kazi A, Fouda M, Alyousefi N. Age and gender differences in the prevalence and correlates of vitamin D deficiency. *Arch Osteoporos* 2018;13:1-11.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onam Formu

	T.C. ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/220-362	18.08.2023
Sayın Prof Dr Ayşegül Atmaca Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Ocak 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran hastalarda bakılan 25-OH vitamin D düzeyi ve ilişkili faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2023/141 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre 10.05.2023 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırmanın yapılacağı yerlerdeki ilgili kurumlardan izin yazısı alınıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinize arz/rica ederim.	
Prof.Dr.Ramis ÇOLAK Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı	

Ek 2: Orijinallik Raporu

ORIJİNALLIK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **6**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

2

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **1**

3

**Meliha Demiral, Başar Sırmagül, Birgül Kirel.
"Vitamin D Levels in Children Admitted to the
Endocrine Outpatient Clinic", Güncel Pediatri,
2016**

Yayın

% **1**

4

acikerisim.uludag.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

5

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

8

acikerisim.erbakan.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**