25-hidroksivitamin D Düzeylerinin Popülasyona Dayalı Referans Aralıklarının Belirlenmesi*

Determination of the Population Based Reference Ranges for 25-hydroxyvitamin D

Eren Vurgun

Sorgun Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Yozgat, Türkiye

Başvuru Tarihi: 17 Aralık 2019 **Kabul Tarihi:** 23 Ocak 2020

ÖZET

Amaç: Referans aralıklar, laboratuvar tıbbında en yaygın olarak kullanılan karar verme aracıdır ve test sonuçlarının yorumlanmalarının çoğunun temelini oluşturur. Farklı toplumların kılavuzları arasında serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyi için referans aralıkları konusunda bir görüş birliği yoktur. Bu çalışma, D vitamini durumunun en iyi göstergesi olan 25(OH)D'nin bölgemizdeki popülasyona dayalı referans aralığını belirlemek için yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Yaşı 18 ve üzerinde olan 1296 erkek ve 7441 kadın olmak üzere toplamda 8737 kişinin 01/05/2015-01/05/2017 tarihleri arasında çalışılmış olan 25(OH)D sonuçları laboratuvar yazılım sisteminden retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm 25(OH)D düzeyleri, likid kromatografi - kütle spektrometre/kütle spektrometre analizörü ile ölçülmüş idi. Normal dağılım için logaritmik dönüşüm yapıldı. Uç değerler dışlandıktan sonra, referans aralıkları Bhattacharya metodu ile belirlendi. Referans aralığın yaş grubuna (18-65 veya ≥65 yaş), cinsiyete veya mevsimlere alt gruplara ayrılma gerekliliği Harris-Boyd modeliyle sınandı.

Bulgular: Uç değerler dışlandıktan sonra kalan 8709 yetişkin katılımcının medyan 25(OH)D düzeyi 15,6 ng/mL olarak bulundu. Yetişkinler için 25(OH)D için belirlenen referans aralıkları 9,5-20,7 ng/mL idi. Referans aralığının yaş grubuna (18-65 veya ≥65 yaş), cinsiyete veya mevsimlere göre alt gruplara ayrılmasına gerek duyulmadı.

Sonuç: Uygunsuz test istemlerine ve dolayısı ile D hipervitaminozuna yol açabilecek uygunsuz takviyelere engel olabilmek ve gereksiz sağlık hizmeti maliyetlerinden kaçınabilmek için D vitamini referans aralıklarının ve sınır değerlerinin uygun ve doğru belirlenebilmesi çok önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: vitamin D; 25-hidroksivitamin D; referans aralık; Bhattacharya yöntemi

* Bu çalışma, 10-13 Ekim 2018 tarihlerinde Antalya/Türkiye'de yapılmış olan 5th EFLM-UEMS European Joint Congress in Laboratory Medicine kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Eren Vurgun : https://orcid.org/0000-0002-2288-1123

Yazışma adresi: Eren VURGUN
Sorgun Devlet Hastanesi 1. Kat
Biyokimya Laboratuvarı,
Sorgun/Yozgat, Türkiye
e-posta: eren_vurgun@hotmail.com

ABSTRACT

Aim: Reference intervals/ranges are the most widely used decision-making tool in laboratory medicine and serve as the basis for many of the interpretations of test results. There is no agreement on the reference ("normal") ranges for serum total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) between different societies' guidelines. Therefore, this study was performed to determine our population-based reference ranges of 25(OH)D which is the best indicator of vitamin D status.

Materials and Methods: Results of 8737 adults (1296 male and 7441 female) who were ≥18 years old were obtained retrospectively from the laboratory information system between the dates of 01/05/2015-01/05/2017. All 25(OH)D levels had been analyzed with liquid chromatography - tandem mass spectrometry. Logarithmic transformation was performed for Gaussian distribution. After the exclusion of extreme values, reference ranges were determined with Bhattacharya method. The need for partitioning reference ranges was considered based on Harris-Boyd model.

Results: After the exclusion of extreme values, remaining participants' (8709 adults) median 25(OH)D level was found as 15.6 ng/mL. The determined reference ranges for 25(OH)D for adults were 9.5-20.7 ng/mL. There was no need for partitioning reference range by age group (18-65 or ≥65 years old), gender or seasons.

Conclusion: Determination of the appropriate vitamin D reference intervals and deficiency level is so essential for clinical laboratories to avoid unnecessary testing and consequently unnecessary treatments which can lead to hypervitaminosis D.

Keywords: vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; reference range; Bhattacharya method

GİRİŞ

Referans aralık, iyi tanımlanmış sağlıklı bir popülasyondan elde edilen örneklerin değerlerinin dağılımından belirli istatistiksel yöntemleri kullanılarak elde edilen ve laboratuvar testlerinin klinikte tanısal yaklaşım için referans değerlerini belirleyen aralık olarak tanımlanır (1). Referans aralıklar, laboratuar tıbbında en yaygın olarak kullanılan karar verme aracıdır ve test sonuçlarının yorumlanmalarının çoğunun temelini oluşturur (2).

Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC) ve Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü (CLSI), her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesini tavsiye eder (3,4). Nüfusa, diyete, kullanılan analitik yönteme ve referans grubun seçimi gibi faktörlere bağlı olarak bölgesel ve laboratuvarlar arasındaki farklılıklar nedeniyle, her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi son derece önemlidir (4).

Referans aralıkları hesaplamada klinik laboratuvarlar tarafından kabul edilip en yaygın olarak kullanılan yöntemler; IFCC ve CLSI tarafından önerilen parametrik ve nonparametrik yöntemlerdir (4,5). Referans aralık belirlenirken, popülasyonu en çok temsil eden referans bireyleri seçmek için direkt ve indirekt yöntemler kullanılır. Direkt yöntem, ilk olarak belirli ölçütlere göre hazırlanan anketlerin yaptırılarak ve sonrasında önceden tanımlanmış kriterlere uygun olan bireylerin seçildiği ve laboratuvar analizlerinin yapıldığı yöntemdir (4). İndirekt yöntem ise, bireylerden bağımsız olarak sonuçlarının kaydedildiği bir veri tabanından test sonuçlarının belirli kurallar çerçevesinde seçilmesidir (4). Laboratuvarlarda elde edilmiş olan test sonuçlarından geriye dönük referans aralıklarının belirlenmesi için uygulanacak istatistiksel prensipler ilk olarak Bhattacharya tarafından tanımlanmış olup sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla bu metot modifiye edilmiştir (6,7). Bhattacharya metodu, indirekt referans aralık belirlenmesinde yaygın şekilde kullanılmakta ve kabul görmektedir.

Bir prohormon olarak kabul edilen D vitamini, kalsiyum homeostazında ve dolayısıyla da kemik sağlığı için çok önemli rol oynar (8). D vitamininin; güneş ışığı, diyet ve D vitamini suplemanları olmak üzere bilinen sadece üç kaynağı vardır (9). En iyi D vitamini kaynağı, güneş ışığına maruz kalan deridir. Özellikle yağlı balıklar olmak üzere sadece bazı gıdalarda az miktarda D vitamini bulu-

nur ki bu durum da D vitamininin diyetle sınırlı elde edilebilmesine sebep olmaktadır (8).

D vitamini eksikliği ve bu durumun insan sağlığı üzerine olan etkileri tüm dünyanın ilgi odağında olup tartışılmaya devam edilmektedir (10-12). Ancak D vitamini eksikliğinin tanımı hala tam olarak ortaya konulabilmiş değildir (13). Günümüzde bireyin D vitamini durumunu gösteren en uygun parametrenin 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) olduğu kabul edilmektedir (13). Geleneksel olarak D vitamini eksikliği, serum 25(OH)D düzeyinin <10 ng/mL (<25 nmol/L) olması olarak tanımlanır çünkü bu düzeyin altındaki değerler rikets veya osteomalazi ile ilişkilendirilmiştir (14-16). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de, 20 ng/mL (50 nmol/L)'nin altındaki D vitamini düzeylerini yetersizlik ve 10 ng/ml (25 nmol/L)'nin altındaki D vitamini düzeylerini de eksiklik olarak tanımlamıştır (17). Bununla birlikte; Pediatrik Endokrin Derneği (PES), Endokrin Derneği (ES) ve Amerika Tıp Enstitüsü (IOM) kuruluşları ise 10 ng/mL (25nmol/L) ile 30 ng/mL (75 nmol/L) arasında değişmekte olan farklı D vitamini yetersizlik ve eksiklik sınır değerlerini benimsemişlerdir (18-20).

Bu çalışmada, iki yıllık D vitamini düzeylerinin değerlendirilerek İstanbul'daki populasyona dayalı referans aralıklarının indirekt olarak Bhattacharya metodu ile belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz Tıbbi Biyokimya laboratuvarında 01/05/2015-01/05/2017 tarihleri arasında çalışılmış olan 25(OH)D sonuçları laboratuvar yazılım sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Yaşı 18 ve üzerinde olan 1296 erkek ve 7441 kadın olmak üzere toplamda 8737 kişinin 25(OH)D düzeyleri çalışmaya dahil edildi.

Tüm 25(OH)D düzeyleri, laboratuvarımızda Zivak 25-OH Vitamin D2/D3 LC-MS/MS analiz kiti (Zivak Technologies, İstanbul, Türkiye) kullanılarak ONH-100A likid kromatografi - kütle spektrometre/kütle spektrometre analizöründe (Zivak Technologies, İstanbul, Türkiye) ölçülmüş idi. 25(OH)D3 ölçümü için inter-assay ve intra-assay CV'ler sırasıyla ≤ 3.4% ve ≤ 4.4% idi.

25(OH)D düzeylerinin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendikten sonra logaritmik dönüşüm ile normal dağılıma uygun hale getirildi. Normal dağılıma uygun olan logaritmik veriler üzerinden ortalama ± 3 standart sapmanın dışında kalan 28 veri uç değer olarak değerlendirilip dışlandı. Tüm istatistiksel analizler logaritmik dönüşüm yapılan veriler üzerinden yapıldı ancak kolay anlaşılabilmesi ve gerçek değerleri ifade etmesi açısından tablolarda logaritmik dönüşüm yapılmamış veriler verildi.

Daha sonra Bhattacharya metodunun uygulanması doğrultusunda, tüm veriler belirlenen bir 'h' sınıf aralığında eşit aralıklı olacak şekilde gruplandırıldı. Her grubun orta noktası belirlendi. Her grupta olan veri sayısının (sıklık) logaritma (log) değerleri alındı. Her grubun sıklığının logaritmasından bir sonraki grubun sıklığının logaritması çıkartılarak delta (Δ) log değerleri elde edildi. Her grubun orta değeri ile elde edilen Δlog değeri için saçılım grafiği çizildi. Elde edilen saçılım grafiğindeki noktalardan kendi içlerinde doğrusal özellik gösterenler, sağlıkla ilişkili veriler olarak kabul edildi. Bu noktalara ait eğimi veren doğrunun y ekseninde 0'ı kestiği nokta olan λ değeri hesaplandı. λ değeri yardımıyla da metoda ait ortalama (μ) değeri "$\mu = \lambda + h/2$" ile ve standart sapma değeri (σ) de "$\sigma^2 = h/\text{eğim} - h^2/12$" denklemleri aracılığı ile hesaplandı. Bhattacharya metoduyla belirlenen indirekt referans aralıkların alt ve üst sınırları "$\mu \pm 2\sigma$" formülüyle hesaplandı (6,7).

25(OH)D referans aralığı için; cinsiyete, yaşa ve mevsimlere göre alt gruplara ayırma gerekliliği Harris-Boyd modeliyle sınandı (21). R değeri, alt gruplarda standart sapma değeri büyük olanın küçük olan değere oranı ile hesaplandı (σ_2/σ_1). R değerinin 1,5'in altında olması durumunda normal sapma testi kullanıldı ve hesaplanan z değeri (z

hesap) iki eşik değerle (zCrit3 ve zCrit5) karşılaştırıldı. z hesap < zCrit3 ise alt topluluk oluşturma gereği duyulmadı.

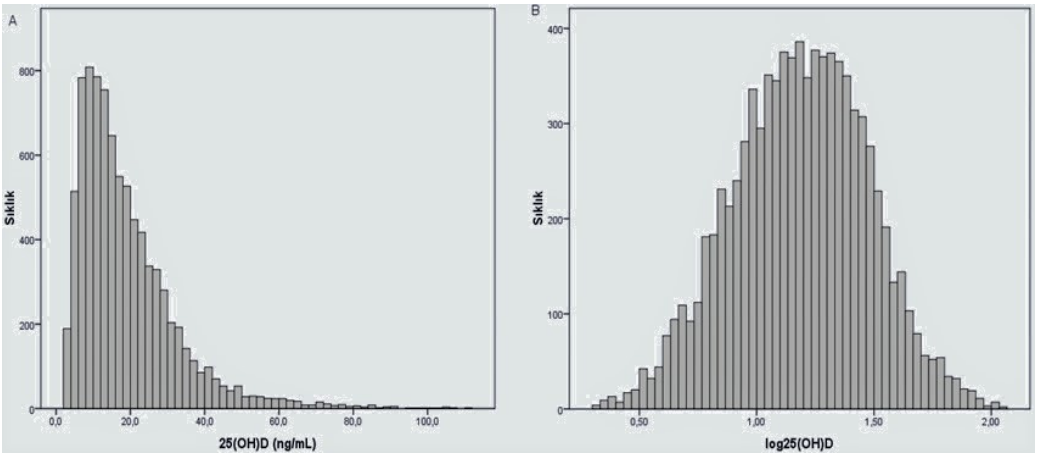
Tüm istatistiksel analizler SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ve Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) programları kullanılarak yapıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tüm vakaların 25(OH)D düzeylerinin medyan (25-75.persentil) değeri 15,6 (9,7 – 24,6) ng/mL idi. 25(OH)D düzeylerinin logaritmik dönüşüm uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonraki dağılımlarına ait histogramlar Şekil 1'de gösterildi.

Logaritmik veriler üzerinden "h" sınıf aralığı 0.15 olmak üzere gruplandırılan verilere ait alt-üst sınır, sıklık, orta değer, log(sıklık) ve Δlog(sıklık) değerleri Tablo 1'de verildi.

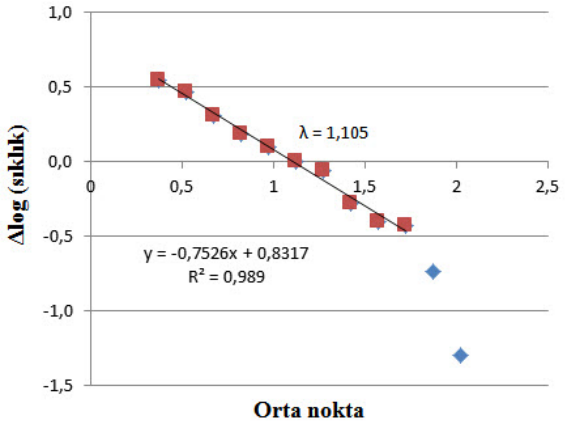
Her grubun orta değeri ile elde edilen Δlog(sıklık) değeri için elde edilen saçılım grafiği ve doğrusallık gösteren noktaların denklemi Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 1: A: 25(OH)D'nin histogram dağılımı (n=8709)
B: Logaritmik dönüşüm sonrası 25(OH)D'nin histogram dağılımı (n=8709)

Tablo 1. Bhattacharya metodunun uygulandığı logaritmik 25(OH)D verileri

Alt sınır	Üst sınır	Orta nokta	Sıklık	Log (sıklık)	Δlog (sıklık)
0,30	0,45	0,375	42	1,62325	0,54110
0,45	0,60	0,525	146	2,16435	0,46301
0,60	0,75	0,675	424	2,62737	0,31115
0,75	0,90	0,825	868	2,93852	0,18402
0,90	1,05	0,975	1326	3,12254	0,09547
1,05	1,20	1,125	1652	3,21801	-0,00079
1,20	1,35	1,275	1649	3,21722	-0,06128
1,35	1,50	1,425	1432	3,15594	-0,28320
1,50	1,65	1,575	746	2,87274	-0,40292
1,65	1,80	1,725	295	2,46982	-0,43240
1,80	1,95	1,875	109	2,03743	-0,73640
1,95	2,10	2,025	20	1,30103	-1,30103



Şekil 2. Grupların orta değeri ile elde edilen Δlog(sıklık) değeri için elde edilen saçılım grafiği üzerinden elde edilen doğrusallık denklemi

Şekil 2'de verilen doğrunun y ekseninde 0'ı kestiği nokta olan λ değeri 1,105 olarak hesaplandı. "$\mu = \lambda + h/2$" denklemi üzerinden $\mu = 1,105 + 0,15/2 = 1,18$ ve "$\sigma^2 = h/\text{eğim} - h^2/12$" denklemi üzerinden de $\sigma^2 = 0,15/0,7526 - 0,15^2/12 = 0,197$ ise $\sigma = 0,444$ olarak hesaplandı. log(25(OH)D) verilerinin ortalaması 1,18 ve standart sapması da 0,444 olarak bulunduğundan, gerçek değerlere dönüşüm için üstel fonksiyonları alındığında 25(OH)D ortalaması 15,1 ve standart sapması da 2,78 olarak hesaplandı.

Son olarak, Bhattacharya metoduyla belirlenen indirekt referans aralıkların alt ve üst sınırları da "$\mu \pm 2\sigma$" formülü üzerinden 15,1 ± 2*2,78 olarak elde edildikten sonra çalışmadaki 25(OH)D referans aralığı 9,5 - 20,7 ng/mL olarak hesaplandı.

25(OH)D düzeylerinin cinsiyete, yaşa ve mevsimlere göre ortalama ± standart sapma ve medyan (25-75.persentil) değerleri Tablo 2 ve 3'de verildi.

Cinsiyete, yaşa ve mevsimlere göre 25(OH)D referans aralığının alt gruplara ayrılma gerekliliği olup olmadığı Harris-Boyd modeliyle sınandı. R değeri, alt gruplarda standart sapma değeri büyük olanın küçük olan değere oranı ile hesaplandı (σ_2/σ_1). Tüm ikili alt grupların hesaplanan R değerleri 1,5'in altında idi. Bunun üzerine ikili alt grupların z değeri (z hesap) hesaplanarak zCrit3 eşik değeri ile karşılaştırıldı. z hesap "$z = |\mu_2 - \mu_1| / (\sigma_1^2/n_1 + \sigma_2^2/n_2)^{1/2}$" formülü ile hesaplanırken, zCrit3 eşik değeri ise "$zCrit3 = 3 * (n_{ort} / 120)^{1/2}$" formülü aracılığı ile hesaplandı. Tüm ikili alt gruplar için hesaplanan z hesap değerleri zCrit3 eşik değerlerinden küçük olduğu için 25(OH)D referans aralığı için alt topluluk oluşturma gereği duyulmadı.

Tablo 2. Cinsiyete ve yaşa göre 25(OH)D düzeyleri

		Erkek (n=1292)	**Kadın (n=7417)**	**18-64 yaş (n=6783)**	**≥ 65 yaş (n=1926)**
25(OH)D (ng/mL)	Ortalama ± standart sapma	19,3 ± 11,0	18,9 ± 13,7	18,3 ± 12,8	21,3 ± 14,9
	Medyan (25-75.persentil)	16,9 (11,6-24,5)	15,2 (9,4-24,6)	15,0 (9,5-23,6)	17,9 (10,5-27,8)

Tablo 3. Mevsimlere göre 25(OH)D düzeyleri

		İlkbahar (n=2383)	**Yaz (n=2038)**	**Sonbahar (n=2074)**	**Kış (n=2214)**
25(OH)D (ng/mL)	Ortalama ± standart sapma	19,8 ± 15,0	21,4 ± 13,0	18,7 ± 11,7	16,2 ± 12,8
	Medyan (25-75.persentil)	15,1 (9,4-26,1)	19,0 (12,0-27,4)	16,3 (10,4-24,1)	12,7 (7,9-19,9)

TARTIŞMA

Rastgele tarama ve fazla test istemi gelişmiş ülkelerde giderek artan bir sorun olarak kabul edilmektedir (22,23). Bu durum, hastalara potansiyel zararlar verilebilmesine ve sağlık sistemleri için de maliyetlerin artmasına neden olmaktadır (23). Son yıllarda serum 25(OH)D testinde de global olarak gelişmiş ülkelerde üssel bir artış kaydedilmiştir. 25(OH)D test sayıları; San Francisco Amerika'da 2006'dan 2009'a kadar 20 kat (24), Ontario Kanada'da 2004'ten 2010'a 25 kat (25), Londra'daki bir üçüncü basamak hastanesinde 2007'den 2010'a 6 kattan fazla (26), Glasgow İskoçya'da da 2008'den 2010'a 2 kattan fazla (27) ve Yeni Güney Galler Avustralya'da da 2001-2010 yılları arasında 7 katlık (27) bir artış tespit edilmiştir. Bu durumun ortaya çıkan ve olası zararları arasında aşırı tanı, aşırı tedavi ve artan maliyetler kabul edilmektedir (22,28).

D vitamini eksikliği, kas-iskelet sistemi hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, tip 1 ve 2 diyabet, bazı kanser türleri ve özellikle kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere pek çok hastalıkla (kurulan nedensellik olmadan) ilişkilendirilmiştir (29, 30). Sağlık sonuçları ile düşük D vitamini arasındaki tek nedensel ilişki - ki şu anda tartışılmaktadır (31,32) - D vitamini ile kemik sağlığı ve düşmeler arasındadır (33). Bu konuda bile, kemik dansitesi ve kas fonksiyonlarını iyileştirmek için D vitamini suplemanlarının kullanımı tüm yaş gruplarında çalışılmamıştır (33). Tıbbi basında çoklu hastalık durumlarında D vitamini eksikliğinin önemini ortaya koyan ancak kanıta dayalı olmayan çok sayıda tanıtım vardır (34).

Son yıllarda yapılan çok sayıda klinik araştırma, Kuzey Amerika ve dünya nüfusunun büyük çoğunluğunda D vitamini "eksikliği" olduğu sonucuna varmıştır (35-37). Eksiklik için atıf edilen kanıtların çoğu iki gözlemden birine odaklanmaktadır: birçok insanın serum D vitamini (25(OH)D) düzeylerinin IOM'nin 2011 yılında belirlemiş olduğu (20) 20 ng/mL'nin altında olması veya IOM tarafından yetişkinler için önerilen günlük alım miktarı (RDA) olan günde 600 ila 800 IU'luk veya daha fazla takviye alan bazı çalışma katılımcılarının serum konsantrasyonlarının 20 ng/mL'nin üzerine çıkmaması (38).

Bu çalışmada İstanbul bölgesindeki 25(OH)D için 9,5-20,7 ng/mL olarak belirlenen referans aralıkları ile yine Türkiye'nin diğer bölgelerinde yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırdığımızda; Elazığ bölgesinde 5,20-35,20 ng/mL ve Balıkesir bölgesinde de 6,43-30,0 ng/mL olarak belirlendiği belirtilmiştir. Bu çalışmada belirlenen referans aralıkların diğer iki çalışmaya göre daha dar olduğu gözlendi. Bu durumun muhtemel sebebi referans aralık hesaplamasında kullanılan yöntemlerin farklı olmasıdır. Diğer iki çalışmada da referans aralıklar nonparametrik yönteme göre hesaplanmış iken, bu çalışmada ise Bhattacharya yöntemi kullanıldı. Bhattacharya yönteminin bazı kısıtlılıklarla birlikte referans değerlerin belirlenmesinde kullanılabileceği ancak asimetrik olarak dağılım gösteren test sonuçları üzerinden hesaplandığında düşük referans aralıklarına yol açabileceği belirtilmiştir (39). Ancak bu çalışmada, normal dağılım göstermeyen verilerin önerilerden biri olan logaritmik dönüşümleri (40) yapılarak normal dağılım gösteren veriler üzerinden hesaplamaların yapılması ile bu durumun önüne geçildi.

CLSI'nın C28-A3 kılavuzu, referans aralıkları belirlemek ve doğrulamak için mümkün olduğunda direkt yöntemin kullanımını önermektedir (4). Bununla birlikte bazı otörler sonuçların klinikle uyumlu olması ve tek bir laboratuvar için uygulanmasının çok daha kolay olması nedeniyle indirekt yöntemi zaman alıcı ve maliyetli olan direkt yönteme tercih etmektedirler (41,42). Bununla birlikte son dönemde yapılan bir çalışma, uygun olan indirekt yöntem kullanıldığı zaman indirekt yöntemin de direkt yöntem kadar doğru sonuçlar verebileceğini belirtmiştir (43).

Optimal D vitamini seviyesini belirlemek için paratiroid hormon konsantrasyonlarının ölçümünün faydası tartışmalıdır; serum

25(OH)D ve PTH arasındaki ilişki değişken olup "yeterli" düzeyi tanımlayan net bir eşik değer belirlenememiştir (20). Bu yönde yine İstanbuldaki popülasyon üzerinde tarafımızdan yapılan bir başka çalışmada 25(OH)D düzeyleri 10 ng/mL'nin altına düştüğünde anlamlı olarak artan PTH yanıtı olduğu gözlenmiştir (44). Bu sonucun bu çalışmada belirlenen 25(OH)D'nin alt referans aralığı (9,5 ng/mL) ile de uyumlu olduğu gözlenmektedir.

Hindistan'da yapılmış olan bir derleme, son birkaç yılda serum 25(OH)D düzeylerinde artan yaygın takviye kullanımına bağlı olarak global bir artış eğilimi olduğunu belirtmektedir (45) Bu artışa, özellikle Hindistan'da ve gelişmekte olan dünya ülkelerinde D hipervitaminozu görülme sıklığının artması gibi rahatsız edici bir eğilimin eşlik ettiği belirtilmiştir (45). Ayrıca, D vitamini yetersizliği prevalansının yüksek olmasına rağmen, D hipervitaminozunun nadir görülen bir durum olmadığı ve uzun süreli morbidite ve mortalite artışına katkıda bulunabilecek bir klinik gerçeklik olduğu bilincinin yayılması gerektiği bildirilmiştir (46-47). Hem aşikar hem de subklinik D hipervitaminozu iyatrojeniktir ve kolayca önlenebilir (45). Manson ve ark. (38) tarafından yazılan bir bilimsel görüşte de; uygun olmayan sınır değerlerine dayanan evrensel taramanın, yeterli D vitamini düzeyine sahip sağlıklı popülasyonlarda rutin takviyelere yol açabileceği endişesinden bahsedilmiştir. Avustralya, Amerika ve Kanada kılavuzları, D vitamini testinin sadece yüksek riskli gruplarda yapılmasını önermektedir (19,33,48). Son dönemde yapılan bir sistematik derleme de, düşük D vitamini seviyelerinin hastalıkların sebebinden ziyade hastalık durumlarının bir belirteci olabileceğini ve bu durumun da D vitamini testinin ve takviyesinin hastalığın kendisi üzerine bir etkisinin olmayacağını belirtmektedir (49).

Sonuç olarak, uygunsuz test istemlerine ve dolayısı ile D hipervitaminozuna yol açabilecek uygunsuz takviyelere engel olabilmek ve gereksiz sağlık hizmeti maliyetlerinden kaçınabilmek için D vitamini referans aralıklarının ve sınır değerlerinin uygun ve doğru belirlenebilmesi çok önem arz etmektedir. Bu çalışmanın sonucunda 25(OH)D için erişkinlerdeki popülasyona dayalı referans aralıkları 9,5-20,7 ng/mL olarak belirlenmiş olup, bu aralığın özellikle kılavuzlarda yer almakta olan risk gruplarında olmayan veya sağlıklı gönüllülerin taramalarında göz önünde bulundurulması faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, NCCLS document C28-A2 (ISBN 1-56238-406-6), Wayne, 2000.
2. Tate JR, Yen T, Jones GRD. Transference and Validation of Reference Intervals. Clinical Chemistry 2015;61(8):1012–1015.
3. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:337-342.
4. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document C28-A3. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
5. Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:645-656.
6. Bhattacharya C. A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components.Biometrics 1967;23(1):115-135.
7. Baadenhuijsen H, Smit JC. Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from total hospital patient data: Application of a modified Bhattacharya procedure. J Clin Chem Clin Biochem 1985;23(12):829-839.
8. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, et al. Consensus reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial 2017;53:377– 381.
9. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. J Adv Res 2015;6(6):793-804.

10. 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):1678–1688.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357(3):266–281.
12. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008;87(4):1080–1086.
13. Atapattu N, Shaw N, Högler W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. Pediatr Res 2013;74(5):552-556.
14. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Proc 2011;86(1):50–60.
15. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. Am J Clin Nutr 2008;88(2):500–506.
16. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone 2002;30(5):771–777.
17. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. Nutr Bull 2014;39(4):322-350.
18. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of currentknowledge and recommendations. Pediatrics 2008;122(2):398–417.
19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1911–1930.
20. Ross CATC, Yaktine AK, Del Valle HB., editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press; Washington, DC: 2011.
21. Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. Clin Chem 1990;36:265-270.
22. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. BMJ 2012;344:e3502.
23. McGregor MJ, Martin D. Testing 1, 2, 3: is overtesting undermining patient and system health? Canadian Family Physician 2012;58(11) :1191–1193.
24. French D, Gorgi AW, Ihenetu KU, Weeks MA, Lynch KL, Wu AH. Vitamin D status of county hospital patients assessed by the DiaSorin LIAISON 25-hydroxyvitamin D assay. Clin Chim Acta 2011;412:258–262.
25. Bilinski K, Boyages S. The rise and rise of vitamin D testing. BMJ 2012;345:e4743.
26. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. Lancet 2012;379:95–96.
27. Quaggiotto P, Tran H, Bhanugopan M. Vitamin D deficiency remains prevalent despite increased laboratory testing in New South Wales, Australia. Singapore Med J 2014;55:271–280.
28. Bilinski K, Boyages S. Evidence of overtesting for vitamin D in Australia: an analysis of 4.5 years of Medicare Benefits Schedule (MBS) data. BMJ Open 2013;20;3(6).
29. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. Autoimmunity Reviews 2013;12(10):976-989.
30. Shapses SA, Manson JE. Vitamin D and prevention of cardiovascular disease and diabetes: why the evidence falls short. JAMA: The Journal of the American Medical Association 2011;22;305(24): 2565-2566.
31. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. BMJ 2014;1;348:g2035.
32. Avenell AMJ, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;14;(4): CD000227.
33. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. The Medical Journal of Australia 2012;18;196(11):686-687.
34. Garland CF. Symposium in print on the epidemiology of vitamin D and cancer. Annals of Epidemiology 2009;19(7):439-440.
35. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr 2016;103:1033-1044.
36. Akkermans MD, van der Horst-Graat JM, Eussen SR, van Goudoever JB, Brus F. Iron and vitamin D deficiency in healthy young children in western Europe despite current nutritional recommendations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:635-642.
37. Ng K, Scott JB, Drake BF, et al. Dose response to vitamin D supplementation in African Americans: results of a 4-arm, randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 2014;99:587-598.
38. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? N Engl J Med 2016;10;375(19):1817-1820.
39. Oosterhuis WP, Modderman TA, Pronk C. Reference values: Bhattacharya or the method proposed by the IFCC? Ann Clin Biochem 1990;27:359-365.
40. Farrell CJL, Nguyen L. Indirect Reference Intervals: Harnessing the Power of Stored Laboratory Clin Biochem Rev 2019;40(2):99–111.
41. Ilcol YO, Diler A. Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey. Clin Chem Lab Med 2006;44:867-876.

42. Grossi E, Colombo R, Cavuta S, Franzini C. The RELAB Project: a new method for the formulation of reference intervals based on current data. Clin Chem 2005;51:1232-1240.

43. Katayev A, Fleming JK, Luo D, Fisher AH, Sharp TM. Reference intervals data mining: no longer a probability paper method. Am J Clin Pathol 2015;143:134-142.

44. Vurgun E, Evliyaoglu O, Vardar M. Assessment of vitamin D deficiency level by the physiological response of parathyroid hormone in Turkish adults. Turkish Journal of Biochemistry 2018;43(5): 502-509.

45. Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Gadpayle AK. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. Nutrition. 2017;34:76-81.

46. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2015;83:327–331.

47. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1132–1141.

48. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD; Canada GCotSACoO. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada (summary). CMAJ 2010;182(12):E610-8.

49. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(1):76-89.