# 25-OH-Vitamin D (25-Hydroxyvitamin D)

**25-OH-Vitamin D konsantrasyonunun tayini için diagnostik reaktif.**
Sıvı. Çift reaktif (Oran: R1/R2: 4/1). +2°C/+8°C'de saklayınız. In Vitro Diagnostik kullanım içindir. **Dondurmayınız**.

| Ref No | Package |
|---|---|
| MH-500 | 100 mL |

*Kullanma talimatı içerisinde yapılan değişiklikler gri ile işaretlenmiştir*

## KULLANIM AMACI

Bu test, insan serumu ve plazmasında 25-Hidroksivitamin D (25-OH-VD) konsantrasyonunun biyokimya analizörlerinin otomatik yöntemleriyle kantitatif olarak belirlenmesi için in vitro tanı amaçlı kullanılır. Bu test çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalazi ve hipokalsemi gibi D vitamini eksikliğiyle ilişkili durumların tanı ve takibine yardımcı olur. D vitamini emilimini veya metabolizmasını bozabilecek malabsorpsiyon bozuklukları olan bireyler veya antikonvülsan ilaç kullananlar için önerilmektedir. Ek olarak kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, otoimmün bozukluklar ve bazı kanserler gibi durumların klinik değerlendirilmesinde, özellikle D vitamini eksikliği riski taşıyan bireylerde, D vitamini düzeylerinin yardımcı bir gösterge olabileceği bilinmektedir. D vitamini testi, 1-hidroksillenmiş D vitamini türevleri alan bireylerde de kalsiyum düzeylerinin düzenli takibi amacıyla da kullanılır.

## GENEL BİLGİ

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik sağlığının korunması açısından hormon olarak hayati öneme sahiptir. D vitamini, her ikisi de sekosterol olan yapısal olarak benzer iki bileşikten oluşur: ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferol (D3). Başlangıçta $D_1$ vitamini olarak adlandırılan bileşiğin aslında ergokalsiferol ve lumisterol karışımı olduğu tespit edilmiştir ve bu terim artık kullanılmamaktadır. [1]

Vücutta bulunan kolekalsiferolün yaklaşık %90'ı, 7-dehidrokolesterolden UV ışığıyla gerçekleşen fotokimyasal bir reaksiyonla ciltte sentezlenir. D3 vitamini tek başına biyolojik olarak aktif değildir; ancak karaciğer ve böbrek enzimleri tarafından, bağırsaklardaki kalsiyum emilimini ve böbrek ile kemiklerdeki kalsiyum düzeylerini düzenleyen bir hormon olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüştürülür. [2]

D vitamini D2 (ergokalsiferol), maya ergosterolüne UV ışını uygulanmasıyla ticari olarak üretilen bir bileşiktir. D2 vitamini, D3'e yapısal olarak benzer olup sterol D halkasına bağlı yan zincirde küçük farklılıklar içerir. Her ikisi de aynı biyolojik etkileri gösterir ve D2 vitamini sıklıkla süt ve tereyağına besin takviyesi olarak eklenir. Steroid hormonlara benzer şekilde, D vitamini metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol, bağırsaktaki kalsiyum bağlayıcı bir proteinin üretimini aktive etmek gibi gen ekspresyonunu düzenler. [2]

Ergokalsiferol, bazı besinlere takviye olarak eklenen yarı sentetik bir vitamin formudur ve bazı mantar türlerinde de bulunur.

Kolekalsiferol yağlı balıklarda, süt ürünlerinde ve yumurta sarısında bulunur. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol vücutta benzer şekilde işlev görür; [1] bu nedenle, bu bölümde D vitamini terimi her iki bileşiği de kapsamaktadır.

Plazmada, D vitamini özel bir taşıyıcı proteine bağlı olarak taşınır. Böbreklerde hidroksilasyon geçirerek kalsiyum düzeylerini düzenleyen güçlü bir hormon olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol) dönüşür. 1-hidroksilasyon süreci, paratiroid hormonu ve düşük fosfat düzeyleri (hipofosfatemi) tarafından uyarılır ve oluşan ürün tarafından baskılanır. [1]

Kalsitriol, bağırsakta kalsiyum emilimini kolaylaştıran proteinler olan kalbindinlerin üretimini teşvik eder ve fosfat emilimini artırır. Karaciğer ve böbreklerde, 25-hidroksivitamin D'nin inaktif formlarının oluşumunu uyarır. Kemik mineralizasyonunu destekleyici rolü, hücre dışı kalsiyum düzeylerini düzenlemesi sayesinde gerçekleşir. In vitro çalışmalarda osteolizi teşvik ettiği gösterilmiş olsa da bu bulgunun fizyolojik önemi hâlâ belirsizdir. [1] Kalsitriolü bağlayan ve etkilerini kolaylaştıran D vitamini reseptörü birçok dokuda bulunur ve D vitamininin özellikle bağışıklık sisteminde hücresel farklılaşmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. [1]

Daha yüksek enlemlerde, yeryüzüne ulaşan sınırlı ultraviyole ışık, yeterli düzeyde D vitamini sentezi için yetersizdir. Ultraviyole ışığın yeterli olduğu bölgelerde bile çeşitli faktörler yetersiz endojen üretime yol açabilir ve önerilen günlük besin alımı 600 IU/gün (15 µg/gün) şeklindedir.[1-3]

D vitamini eksikliğinin neden olduğu başlıca hastalıklar, çocuklarda raşitizm ve yetişkinlerde osteomalazidir. Her iki durumda da yetersiz kemik mineralizasyonu deformitelere (özellikle çocuklarda) ve artmış kırık riskine yol açar; bu duruma sıklıkla miyopati eşlik eder. Hipokalsemi ortaya çıkabilir; ancak genellikle artmış paratiroid hormonu üretimi (sekonder hiperparatiroidizm) ile telafi edilir. D vitamini eksikliği, özellikle çok küçük bireylerde (özellikle prematüre bebeklerde; çünkü D vitamini plasentadan yalnızca son trimesterde geçer), yaşlılarda, koyu tenlilerde ve güneş ışığına sınırlı maruz kalanlarda (örneğin hapishane, hastane gibi enstitülerde yaşayanlarda) yaygındır. Emilim bozukluğu olan bireyler ve D vitamini emilimini veya metabolizmasını bozabilen antikonvülsan ilaç kullananlar da risk altındadır.

Kapsamlı gözlemsel veriler, D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, otoimmün hastalıklar ve bazı kanserler gibi çeşitli durumlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. [4,5] Ancak bu ilişkilerin nedensel olduğu kanıtlanmamış ve bu durumlar açısından risk altındaki bireylerde takviye kullanımının yararına dair kanıtlar sınırlı kalmıştır. [6,7] Bu durumun tek istisnası, yaşlı bireylerdeki düşme vakalarıdır. [7]

Raşitizm aynı zamanda kalsitriol sentezinin ya da işlevinin bozulmasından kaynaklanabilir. Bozulmuş sentez kronik böbrek hastalığı olan bireylerde sık görülür; fakat kalıtsal 1-hidroksilaz enzimi eksikliği kaynaklı iki farklı D vitamini dirençli raşitizm formu da mevcuttur. Bunlar, kalıtsal böbrek tübüler fosfat kaybı ile karakterize edilen D vitaminine bağlı raşitizm olarak bilinen hastalık grubuyla karıştırılmamalıdır.[1]

D vitamininin aşırı tüketimi —yalnızca takviyelerin yanlış kullanımı veya 1-hidroksillenmiş D vitamini türevlerinin alınmasıyla mümkündür— kemik mineral kaybına ve hiperkalsemiye yol açabilir. Yeni kanıtlar, özellikle 150 nmol/L üzerindeki düzeylerde, potansiyel olumsuz etkilerle ilişkilendirilmektedir. [8] 1-hidroksillenmiş D vitamini türevleri kullanan bireylerde düzenli kalsiyum düzeyi takibi yapılmalıdır. [1]

D vitamini düzeyleri, D2 ve D3'ün 25-hidroksillenmiş metabolitlerinin ölçülmesiyle değerlendirilir; bu işlem çoğu immünoassay yöntemiyle birlikte ya da sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi yoluyla ayrı ayrı yapılabilir. Farklı immünoassay testlerinden elde edilen sonuçlar önemli ölçüde farklılık gösterebilir[9] ve tercih edilen yöntem sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisidir. [1]

Görünüşte sağlıklı birçok bireyde subklinik D vitamini eksikliği olabileceğinden, genel toplum değerleri yerine, olumsuz düzeylerin (düşük ya da yüksek) en düşük riskle ilişkilendirildiği referans aralıklarının kullanılması tercih edilmelidir. [1]

## TEST PRENSİBİ

**End-point metot**

Numune içerisindeki 25-hidroksi D vitamini, reaktifte bulunan anti-25-hidroksi D vitamini antikorlarıyla kaplı lateks partiküllerine bağlanarak çözünmeyen bir immün kompleks oluşturur. Reaksiyon karışımının bulanıklığı, 25-hidroksi D vitamini konsantrasyonu ile orantılı olarak artar ve bu da absorbans değerinin yükselmesine neden olur. Bu absorbans değeri bir standart ile karşılaştırılarak numunedeki 25-hidroksi D vitamini konsantrasyonu belirlenebilir.

## REAKTİF BİLEŞENLERİ

**Reaktif 1:**
Sodyum sitrat : 100mmol/L
NaCl : 0.15mol/L
Koruyucu madde : 0.03%

**Reaktif 2:**
Sodyum sitrat : 100mmol/L
BSA : 1%
Tween-20 : 1%
Anti-25-OH D vitamini antikoru ile kaplı lateks partikülleri: 1%

## REAKTİF HAZIRLAMA

Reaktifler kullanım için hazırdır.

## REAKTİF STABİLİTESİ VE SAKLAMA ŞARTLARI

Reaktifler +2/+8˚C'de kapalı tutulduğu sürece etikette belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir.

Açılan şişeler 30 gün +2/+8°C'de optimum şartlarda stabildir. Cihaz üstü stabilite otoanalizör soğutma spesifikasyonları ve carry-over değerleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Reaktif stabilitesi ve saklama şartları verileri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP25-A protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.[10]

## NUMUNE GEREKLİLİKLERİ

Serum veya plazma (EDTA, heparin, antikoagülanlı) numuneleri kullanılabilir ve standart prosedürle toplanır. Birden çok numune dondurma ve çözme işleminden kaçınılmalıdır. Testten önce numune homojenize edilmelidir.

**Serum ve plazmadaki D vitamini stabilitesi:**
2 gün +2/+8ºC'de
2 ay -20ºC'de

**Birim dönüşüm:** 1 ng/mL = $\frac{1\ \text{nmol/L}}{2{,}5}$

## KALİBRASYON VE KALİTE KONTROL

**Kalibrasyon:** Bu test için 25-OH-Vitamin D Kalibratör Set kullanımı gerekmektedir.

25-OH-Vitamin D Kalibratör Set
**Ref.No: VT-056**

Kalibrasyon stabilitesi 21 gündür. Reaktif lot numarasındaki değişiklikler kalibrasyon gerektirir. Eğer kalite kontrol sonuçları kabul edilebilir limit aralıklarında değilse kalibrasyon yapmak gerekir.

**Kontrol:** Değerleri bu yöntemle belirlenmiş ticari olarak ulaşılabilen kontrol malzemesi kullanılabilir. Tavsiye edilen:

25-OH-Vitamin D Kontrol Set
**Ref.No: VT-057**

En az iki seviye kontrol ile her 24 saatte bir çalıştırılmalıdır. Her laboratuvarın kendi kalite kontrol prosedürlerini belirlemesi gerekmektedir. Daha sıkı kontrol takibi gerekiyorsa, laboratuvarınız için geliştirilmiş kalite kontrol prosedürlerine bakınız.

## REFERANS ARALIKLARI / MEDİKAL KARAR DÜZEYLERİ

Sağlığa dayalı referans aralıklarının kullanımı tavsiye edilmektedir; ancak günümüzde optimal D vitamini durumunu tanımlayan ortak bir standart bulunmamaktadır. Pek çok uzman, yaygın şekilde kullanılan popülasyon temelli

referans değerlerin yetersiz düzeyde olduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenle, popülasyon temelli değerler yerine sağlık odaklı referans değerlerin esas alınması önerilmektedir.[11]

Uzmanların büyük kısmı, D vitamini eksikliğinin ≤ 20 ng/mL (≤ 50 nmol/L) 25-hidroksi D vitamini düzeyi ile tanımlanması gerektiğini kabul etmektedir.[23] D vitamini yetersizliği ise 21–29 ng/mL aralığı olarak tanımlanmıştır.[23] Benzer biçimde, ABD Ulusal Böbrek Vakfı da <30 ng/mL seviyelerini yetersiz ya da eksiklik olarak değerlendirmektedir.[24]

Günümüzde birçok uzman, 25-hidroksi D vitamini için önerilen uygun düzeyin ≥ 30 ng/mL (≥ 75 nmol/L) olduğunu belirtmektedir.[23,25-27] Sağlıklı bireylerde ölçülen 25-hidroksi D vitamini değerlerinin; yaş, cinsiyet, mevsim, coğrafi konum ve etnik köken gibi faktörlere bağlı olarak değişebileceği dikkate alınmalıdır.[23,25]

Her laboratuvar, mevcut değerlerin kendi hasta grubuna uygulanabilirliğini incelemeli ve gerekirse laboratuvara özgü referans aralıkları oluşturmalıdır. Popülasyon temelli referans aralıkların, D vitamini desteğini başlatmak ya da sonlandırmak amacıyla klinik karar eşiği olarak kullanılmaması gerekir. Takviye uygulamaları için güncel literatürde yer alan kılavuzların dikkate alınması önerilmektedir.[23,25]

Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı görünen donörlerden alınan örneklerle bir referans aralık çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada yaz ve kış mevsimlerinde, ülkenin güney, orta ve kuzey bölgelerindeki merkezlerden numune toplanmıştır. Katılımcılar arasında erkek ve kadın donörler yaklaşık eşit sayıda olup, donörlerin yaklaşık %30'u koyu ten rengine sahiptir. Donörlerin yaşları 21 ile 83 arasında değişmiştir. Bu çalışmada sunulan değerler yalnızca bilgilendirme amacı taşımakta olup, literatürdeki diğer bulgularla farklılık gösterebilir.

| | | | Mevsim | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tümü (n = 400) | | Yaz (n = 197) | | Kış (n = 203) | |
| Birim | ng/mL | nmol/L | ng/mL | nmol/L | ng/mL | nmol/L |
| Ortalama | 25.7 | 64.3 | 28.9 | 72.3 | 22.6 | 56.5 |
| 2.5. persentil | 7.61 | 19.0 | 11.1 | 27.8 | 5.65 | 14.1 |
| 97.5. persentil | 55.5 | 139 | 60.3 | 151 | 52.3 | 131 |

## PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

### Ölçüm Aralığı (Measuring Interval)

D vitamini için tespit edilen analitik ölçüm aralığı 8 – *130* ng/mL'dir.

### Tayin Limitleri (Detection Capability)

**Saptama sınırı (Limit of Detection: LoD):** 2 ng/mL

**Miktar tayini sınırı (Limit of Quantitation; LoQ):** 8 ng/mL

**Not:** Bu değer belirlenirken yüzde değişim katsayısı (%CV) değerinden ≤ %20 değeri temel alınır.

LoD ve LoQ değerleri, CLSI EP17-A2:2012 protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.[12]

### Doğrusallık (Linearity)

Bu yöntem *130* ng/mL'ye kadar ölçüm doğrusallığını gösterir. Bu değerin üzerindeki konsantrasyonlarda otoanalizörün otomatik dilüsyonundan faydalanabilirsiniz. İlave bilgi için cihazın kullanım kılavuzuna bakabilirsiniz.

Manuel dilüsyon prosedürü için, numuneyi 1:10 oranında %0.90'lık isotonik kullanarak seyreltiniz. Bu işlemden sonra tekrar çalışılan numune sonucunu dilüsyon faktörü ile çarpınız. Dilüsyon sonrası numune sonucu lineer alt sınırdan düşük olduğunu gösterecek şekilde işaretlenmişse sonucu rapor etmeyiniz. Uygun bir dilüsyon kullanarak tekrar çalıştırınız.

Doğrusallık çalışmaları CLSI EP06-A:2003 rehberi kullanılarak doğrulanmıştır.[13]

### Kesinlik (Precision)

Çalışma düzeni 20×2×2 "The Single Site" protokolüne göre oluşturulmuştur. Çalışma sonucunda Tekrarlanabilirlik (Repeatibility) ve Laboratuvar İçi Kesinlik (Within-Laboratory precision/Within-Device Precision) değerleri elde edilmiştir.

Kullanılan protokole göre 20 gün boyunca (ardışık gün olma zorunluluğu yoktur) günde 2 ayrı çalışma (run) yapılmıştır. Bu protokol düşük ve yüksek numuneler için ayrı ayrı uygulanmış ve her bir numune için 80 sonuç elde edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak 2 faktörlü Nested-ANOVA modeli kullanılarak elde edilmiştir.[14]

D vitaminine ait tekrarlanabilirlilik ve laboratuvar içi kesinlik SD (standart sapma) ve %CV değerleri sırasıyla tablo 1 ve 2'de verilmiştir:

**Tablo 1. İki Ayrı Konsantrasyondaki Numuneden Elde Edilen D Vitamini Tekrarlanabilirlilik Sonuçları**

| Ortalama konsantrasyon | SD | CV% | n |
|---|---|---|---|
| 23,7 ng/mL | 0,85 | 3,57 | 80 |
| 42,9 ng/mL | 0,57 | 1,32 | 80 |

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "within-run precision" olarak adlandırılmaktadır.[15]

**Tablo 2. İki Ayrı Konsantrasyondaki Numuneden Elde Edilen D Vitamini Laboratuvar İçi Kesinlik Sonuçları**

| Ortalama konsantrasyon | SD | CV% | n |
|---|---|---|---|
| 33,65 ng/mL | 0,69 | 2,04 | 80 |
| 104,27 ng/mL | 3,90 | 3,74 | 80 |

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "total presizyon" olarak adlandırılmaktadır.[15]

### Metot Karşılaştırma

Metot karşılaştırması verilerinin istatiksel değerlendirilmesi sonucunda:

Passing-Bablok denklemi:[16]
*y= 1,021x – 1,185*
r=0,98 olarak hesaplanmıştır.

### İnterferans

D vitamini interferans tarama testinde kullanılan endojen interferant ve analit konsantrasyonları "CLSI EP37-ED1:2018" ve "CLSI EP07-ED3:2018" kılavuzlarına uygun olacak şekilde belirlendi.[17,18]

D vitamini interferans tarama testi sonucunda elde edilen gözlemlenen fark değerinin interferans bakımından anlamlı olup olmadığını tespit edebilmek için kullanılacak olan toplam kabul edilebilir hata oranı ±%10 olarak alındı.[19]

D vitamini interferans testi sonucunda, belirlenmiş olan endojen interferant ve analit konsantrasyonlarında, interferantlar ve analit arasında belirgin bir etkileşim gözlenmedi.

| | |
|---|---|
| Bilirubin | : ≤ 20 mg/dL'ye kadar |
| Hemoglobin | : ≤ 2 g/L'ye kadar |
| Trigliserit | : ≤ 240 mg/dL'ye kadar |
| Askorbik asit | : ≤ 20 mg/dL'ye kadar |

Endojen interferantlar yanı sıra çeşitli ilaç ve metabolitlerinin, antikoagülanlar (örn. Heparin, EDTA, sitrat, oksalat) ve koruyucular (örn. Sodyum florür, iyodoasetat, hidroklorik asit) gibi örnek katkı maddelerinin, toplama ve işleme sırasında örneklerle temas edebilen maddelerin (serum ayırıcı cihazları, örnek toplama kapları ve içeriği, kateterler, kateter yıkama çözeltileri, cilt dezenfektanları, el temizleyicileri ve losyonlar, cam yıkama deterjanları, toz eldivenler vb.), belirli testleri etkilediği bilinen diyet maddelerinin (kafein, beta-karoten, haşhaş tohumu vb.) veya bir örnekte yabancı proteinlere (heterofilik antikorlar vb.), otoimmün yanıta (otoantikorlar vb.) veya maligniteye bağlı (örneğin paraproteinlerin, fosfat testi ve indirekt iyon seçici elektrot yöntemleri ile girişim oluşturması) oluşturan mevcut bazı maddelerin pek çok farklı nedenden ötürü çeşitli girişimlere ve yanlış değerlendirmelere neden olacak olumsuz etkilerinin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.[18]

Bu performans karakteristikleri otoanalizör kullanılarak elde edilmiştir. Sonuçlar farklı ekipmanlar ya da manuel prosedürler kullanıldığında bazı değişiklikler gösterebilir.

## UYARILAR VE ÖNLEMLER

IVD: In Vitro Diagnostik kullanım içindir.
Son kullanma tarihi geçmiş reaktifleri kullanmayınız.
Farklı iki lot numaralı reaktif birbirine karıştırılmamalıdır.
Profesyonel kullanım içindir.
İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) ilkelerine uyunuz.

DİKKAT: Bu ürün ile birlikte insan kaynaklı örnekler işleme alınmaktadır. İnsan kaynaklı örneklerin tümü potansiyel bulaşıcı olarak kabul edilir ve OHSAS (İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemi) standartlarına uygun olarak ele alınması tavsiye edilmektedir.

### Tehlike

| | |
|---|---|
| EUH032 | :Asitle temasta çok zehirli gaz çıkarır. |
| H317 | :Alerjik cilt reaksiyonuna neden olabilir. |

### Önlem

| | |
|---|---|
| P280 | :Koruyucu eldiven / koruyucu giysi / gözlük / maske kullanınız. |
| P264 | :Kullandıktan sonra elinizi uygun şekilde yıkayınız. |
| P272 | :Kirlenmiş iş kıyafetinin iş yeri dışında kullanımına izin verilmemelidir. |

### Müdahale

| | |
|---|---|
| P302+P352 | :Deri ile temasta bol sabun ve su ile yıkayınız. |
| P333+P313 | :Deriyi tahriş eder ya da kızarıklık meydana gelirse tıbbi yardıma başvurunuz. |
| P362+P364 | :Kontamine olmuş giysiyi çıkarınız ve kullanmadan önce uygun şekilde yıkayınız. |

### İmha

| | |
|---|---|
| P501 | :İçerikleri ve kapları yerel düzenlemelere göre atınız. |

## REFERANSLAR


1. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), Chapter 46: Nutrition: Laboratory and Clinical Aspects, p.458-501.e7, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
2. Nelson, D. R., & Cox, M. M., Lehninger-Principles of Biochemistry, Chapter 10: Lipids, p.343-68, Macmillan Learning.
3. National Acadamies of Sciences, Engineering and Medicine. Dietary reference intervals. The National Acadamies Press. Available from http://ods.od.nih.gov/health.information/Dietary_Reference_Intervals.aspx. Accessed May 2020.
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008;1080S–6S.
5. Pearse SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010;340:b5664.
6. Meyer HE, Holvik K, Lips P. Should vitamin D supplements be recommended to prevent chronic diseases? BMJ 2015;350:h321.
7. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and metaanalysis. BMJ 2019;366:l4673.
8. National Institute of Health. Vitamin D fact sheet for health professionals. 2019. Available from: http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/. Accessed May 2020.
9. Fraser WD, Tang JCY, Dutton JJ, et al. Vitamin D measurement the debates continue, new analytes have emerged, developments have variable outcomes. Calcif Tissue Int 2020;106:3–13.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. CLSI Document EP25-A. Wayne, PA: CLSI; 2009.
11. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006;84:18-28.

Mahmutbey Mah. Halkalı Cad. No:124 Kat:4
Bağcılar/İstanbul/Türkiye
**Tel:** + 90 212 444 08 92
**Fax:** +90 212 629 98 89
**info@archem.com.tr** www.archem.com.tr
info@validity.com.tr www.validity.com.tr

**12.** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
**13.** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach - 1st Edition. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
**14.** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
**15.** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
**16.** Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.
**17.** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry - First Edition. CLSI Document EP37. Wayne, PA: CLSI; 2018.
**18.** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry - Third Edition. CLSI Document EP07. Wayne, PA: CLSI; 2018.
**19.** CLIA proficiency testing criteria for acceptable analytical performance, as printed in the Federal Register July 11, 2022;87(131:41194-242.
**20.** Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol 2009;19(2):73-78.
**21.** National Institute of Health. Vitamin D fact sheet for health professionals. 2019. Available from: http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/. Accessed June 2025.
**22.** Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
**23.** Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol 2009;19(2):73-78.
**24.** KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease. http://www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoqi/guidelines_pedbone/ guide8.htm
**25.** Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiocascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. Autoimmun Rev 2010;9:709-715.
**26.** Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int 2005;16:713-716.
**27.** Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/mL). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25(4):681-691.

**SEMBOLLER**

CE

| | |
|---|---|
| **IVD** | In Vitro Diagnostik Medikal Cihaz |
| **LOT** | Lot Numarası |
| **R1** | Reaktif 1 |
| **R2** | Reaktif 2 |
| **GTIN** | Küresel Ticari Ürün Numarası |
| **REF** | Referans Numarası |
| **GLP** | İyi Laboratuvar Uygulamaları |
| **FOR USE WITH** | Birlikte Kullanılacak Ürünleri Tanımlar |
| **PRODUCT OF TURKEY** | Türkiye Ürünü |
|  | Üretici |
|  | Son Kullanma Tarihi |
|  | Sıcaklık Sınırlaması (Saklama Şartları) |
|  | Kullanım Kılavuzuna Bakınız |
|  | Dikkat |
|  | Test Sayısı |

Validity