

■ Orjinal Makale

D vitamini testinin akılcı kullanımı: Test mi? Ya da tedavi mi?

Rational use of vitamin D test: Is it a test? Or treatment?

Huri Seval GÖNDEREN ÇAKMAK* , Yunus Nadi YÜKSEK , Tanju TÜTÜNCÜ , Emine Özer KÜÇÜK ,
Turan TURHAN , Dilek BERKER , Rabia KAHVECİ 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Birimi, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: : Dünya çapında D vitamini eksikliğinin ve D vitamini test oranlarının artması ile, D vitamininin yetersizliğini yönetme ve gereksiz testleri azaltarak maliyeti düşürme gündeme gelmiştir. Bu çalışmada D vitamini testinin akılcı kullanımı konusunda literatür taraması yapılarak klinik uygulamaya ışık tutmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: D vitamini eksiklik prevalansı, tedavi şekilleri ve yaklaşımlar konusunda mevcut durumu ortaya koyabilmek için 2007 Nisan ile 2017 Nisan tarihleri arasında yayınlanmış 4372 çalışma incelenmiştir. Taramalar Cochrane Library, PubMed, Ulakbim, Science Direct elektronik veri tabanları kullanılarak yapılmıştır. Taramalar "Vitamin D status", "Vitamin D screening", "Vitamin D measurements", "Vitamin D Testing", "supplements" anahtar kelimeleri kullanılarak yapılmıştır. Çalışma sınırlarına uyan 74 çalışma değerlendirilmiştir.

Bulgular: D vitamini eksikliği test sayısı ülkemizde ve dünyada giderek önemli bir artış göstermekte ve sağlık bakımına mali yük getirmektedir. D vitamini toksisitesinin az görüldüğü riskli gruplarda D vitamini takviyesine test yapmadan başlanmasının güvenli olduğu ortaya konulmaktadır. Dünyada yayınlanan rehberler D vitamini eksikliği için test yapmak yerine, farkındalığın artırılması, belli gruplarda testsiz D vitamini takviyesi yapıp, belli gruplarda D vitamini testi yapılmasını önermektedir. Depo D vitamini tedavisinden kaçınılması, D vitamini takviyesinin damla olarak kullanılması konusunda farkındalık yaratılması gerekmektedir.

Sonuç: D vitamini damla takviyesinin kanda D vitamini oranına bakılmaksızın, doktor değerlendirmesi ile başlanması çok daha kolay, güvenli ve ucuz bir yaklaşım olarak denenebilir.

Anahtar kelime: D vitamini; D vitamini testi; D vitamini takviyesi

Sorumlu Yazar*: Huri Seval Gönderen Çakmak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Birimi, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: sevalgonderen@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-2980-7804

Gönderim : 05.07.18 Kabul: 14.10.2018

Doi: 10.18663/tjcl.440877

Abstract

Aim: The worldwide increase in vitamin D deficiency and vitamin D testing has led to lower vitamin D costs and lower unnecessary testing. In this study, we aimed to shed light on clinical practice by conducting a literature search on the rational use of vitamin D test.

Material and Methods: 4372 studies published between April 2007 and April 2017 were examined to determine the prevalence, vitamin D deficiency prevalence, treatment modalities and approaches in the world. The scans were made using Cochrane Library, PubMed, Ulakbim, Science Direct electronic databases. The scans were made using the keywords "Vitamin D status", "Vitamin D screening", "Vitamin D measurements", "Vitamin D Testing", "supplements". Finally seventy-four studies that met the study limits were evaluated.

Results: It is found that the number of vitamin D deficiency tests is increasing in our country and in the world, increasing the financial burden on health care. It is demonstrated that it is safe to start vitamin D supplementation without testing in risky groups in which D vitamin toxicity is low. Guidelines published in the world do not refer to test for lack of vitamin D, but rather raise awareness, make untested vitamin D supplementation in certain groups, and test for vitamin D in certain groups. Avoidance of high dose vitamin D therapy and awareness of the use of vitamin D supplementation as a drop should be performed.

Conclusion: Regardless of the rate of vitamin D, it is much easier, safer and cheaper to start vitamin D supplementation with a doctor's assessment.

Keywords: vitamin D; vitamin D testing; vitamin D supplements

Giriş

D vitamini yağda eriyen bir sekosteroid prohormondur; önemli bir kısmı (%80-90)güneş ışığına ultraviyole B (UVB) radyasyona doğrudan maruz kalan ciltte sentez edilir. Aynı zamanda az bir miktarda (%10-20) besin ile alınabilir. Ciltte sentezlenmesi için doğrudan güneş ışığına maruz kalması önemli bir noktadır. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D sentezini engeller. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir[1].

D vitamininin günlük ihtiyacını gıdalarla almak oldukça zordur. D vitamini sentezi için en iyi yol güneşe çıkmak yoluyla ciltte sentez edilmesi olsa da, kış ve sonbahar mevsimi, yüksek enlemde bulunan ülkeler, koyu tenli insanlar, UVB etkili güneş kremi kullanan insanlar gibi durumlar nedeniyle D vitamini takviyesi almak gerekmektedir. Kanada, Amerika gibi bazı

ülkeler toplumda D vitamini kontrolünü sağlamak için süt, soya sütü, margarin, meyve suyu gibi gıdalara D vitamini katmaktadır[2, 3].

D vitamininin iki formu vardır: bitkisel kaynaklı vitamin D2, hayvansal kaynaklı ve güneş ışığından sentezlenen vitamin D3. Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif formda değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürülmektedir. Ancak D vitamininin aktif formuna dönüşmesi böbreklerde gerçekleşmektedir. Böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüşür. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 25(OH)D ise dolaşımdaki majör formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)2D'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir[4].

D vitamini ince bağırsaktan kalsiyum ve fostat emilimi ve kemik mineralizasyonu, gelişimi ve yeniden şekillenmesini sürdürmek için gerekli temel hormondur. D vitamini postmenopozal kadınlarda ve düşme riski olan yaşlılarda kırık riskini azaltmaktadır. Aynı zamanda son çalışmalar D

vitamininin hücre proliferasyonunda, apoptozis ve immün sistem için önemli bir vitamin olduğunu göstermektedir. Ayrıca D vitamini eksikliğinin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, Alzheimer, obezite, tip 1 diyabet gibi hastalıklarla ilişkisi olduğunu belirtilmektedir[5, 6].

Ülkemizden Ankara'da bir hastanede yapılan çalışmanın verilerine göre; oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir[7]. İngiltere'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin popülasyonun %50'sinden fazlasında D vitamini yetersizliği, %16'sında da ciddi D vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir[8]. İsrail'de 2010 yılında genel popülasyonda %78 oranında (<30ng) D vitamini eksikliği görülmüştür[9]. Avrupa'da yetişkinde Vitamin D eksikliği [serum 25(OH)D <25 nmol/l] %2–30% oranında rapor edilirken, huzurevinde kalan yaşlılar için bu oran %80 oranına çıkmaktadır[10]. Ülkemizde ve dünyada D vitamini eksikliği yaygın bir şekilde görülmekte, D vitamini testi sayısı ve maliyeti giderek artmaktadır. Avustralya'da 2011 yılı içinde D vitamini testi 2000'den 3472,2 (test/100.000 insan) oranına yükselmiş ve bu artış %59 maliyet artışına sebep olmuştur[11, 12]. Amerika'da 2007-2011 tarihleri arasında 25(OH) D test oranları altı kat artmıştır[13].

Dünya çapında D vitamini eksikliğinin ve D vitamini test oranlarının artması, D vitamininin yetersizliğini yönetme ve gereksiz testleri azaltarak maliyeti düşürme gündeme gelmiştir. Bu çalışmada D vitamini testinin akılcı kullanımı konusunda literatür taraması yapılarak klinik uygulamaya ışık tutmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

D vitamini test kullanımı ile ilgili güncel literatür derlemesi bu bölümde detaylı olarak sunulacaktır. Derlemenin şu sorulara cevap vermesi beklenmektedir:

- D vitamininin optimal değerleri nelerdir?
- Türkiye'de ve dünyada D vitamin eksikliği prevalansı nasıldır?
- D vitamini eksikliği için risk faktörleri nelerdir?
- D vitamini eksikliği belirtileri nelerdir?
- D vitamini toksisitesi nedir?
- D vitamini test uygulamaları nelerdir?
- D vitamini takviyesi uygulama şekilleri nelerdir?

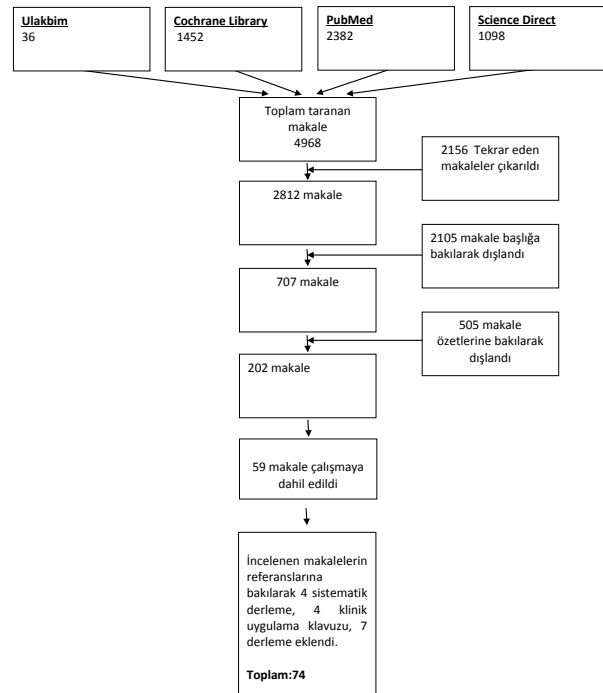
Dünyada D vitamini eksiklik prevalansı, tedavi şekilleri ve yaklaşımlar konusunda mevcut durumu ortaya koyabilmek için 2007 Nisan ile 2017 Nisan tarihleri arasında yayınlanmış 4372 çalışma incelenmiştir. Taramalar Cochrane Library, PubMed, Ulakbim, Science Direct elektronik veri tabanları kullanılarak yapılmıştır. Taramalar "Vitamin D status", "Vitamin D screening", "Vitamin D measurements", "Vitamin D Testing", "supplements" anahtar kelimeleri kullanılarak yapılmıştır. Araştırma detayları şekil 1 ve 2'de yer almaktadır. Elektronik tarama ile saptanan ilgili tüm yazıların başlık ve özetleri, araştırmacılar tarafından bağımsız olarak gözden geçirilmiştir. Elde edilen çalışmalardan meta-analiz, sistematik derleme, randomize kontrollü çalışma (RKÇ), kontrollü deneysel çalışmalar incelemeye dahil edilmiştir. Çalışma sınırlarına uyan 74 çalışma değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriteri;

- Yayın dilinin Türkçe ya da İngilizce olması,
- 2007 ile 2017 tarihleri arasında yayınlanmış olması,
- Tam metnine ulaşılabilmesi.

Araştırmaya dahil edilmeme kriteri;

- Araştırma türü olarak in-vitro çalışmalar, olgu sunumları, devam eden çalışmalar ve tam metnine ulaşamayan çalışmalar kapsam dışı bırakılmıştır.



Şekil 1. Araştırma şeması

Anahtar kelime	Databased	PubMed
vitamin D status AND screening AND ("last 10 years"[PDat] AND adult[MeSH])	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND status[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) AND ("2007/05/26"[PDat] : "2017/05/22"[PDat] AND "adult"[MeSH Terms])	719
vitamin D status AND testing AND ("last 10 years"[PDat] AND adult[MeSH])	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND status[All Fields]) AND testing[All Fields]	80
vitamin D measurements AND supplements AND ("last 10 years"[PDat] AND adult[MeSH])	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND measurements[All Fields]) AND supplements[All Fields]	161
vitamin D testing AND ("last 10 years"[PDat] AND adult[MeSH])	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND testing[All Fields]) AND ("2007/05/26"[PDat] : "2017/05/22"[PDat] AND "adult"[MeSH Terms])	321

Şekil 2. Tarama Stratejisi

Bulgular

a) Vitamin D optimal değerleri

Optimal D vitamini değeri çelişkili olmakla beraber Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzunda; serum 25(OH) vitamin D düzeyi[1]:

- >30 ng/ml durumunda yeterli vitamin D düzeyi,
- 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği,
- 10-20 ng/ml vitamin D eksikliği,
- <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği,
- 25(OH) D düzeyi >150 ng/ml vitamin D intoksikasyonu olarak tanımlanmıştır.

D vitamin değeri 30ng/ml üzeri yeterli değerlendirilmesine rağmen pek çok kaynak serum D vitamin değerinin 75-100ng/l arasında olmasını önermektedir[4, 14]. Bazı araştırmalarda serum D vitamin değerinin 50ng/l üzeri olmasını yeterli olarak değerlendirmektedir[15, 16]. Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25(OH) vitamin D düzeyi önerilmektedir[2, 12].

b) Vitamin D eksikliği prevalansı

D vitamini eksikliği çağın pandemisi olarak değerlendirilmekte ve bu konu tüm dünyada "bir sorun" olarak ele alınmakta, çözüm yolları tartışılmaktadır. Toplumda D vitamini eksikliği için pek çok faktör vardır. Bunların başında koyu tenli olmak, güneş kremi kullanımı, gün içinde güneş görmeden çalışmak ya da coğrafi konum olarak yüksek enlemde yaşamak sayılabilmektedir. Ayrıca kronik hastalığa sahip olmak, beş yaş altı çocuklar, yaşlı bireyler, emziren anneler ve gebeler, malabsorbsiyon ile sonuçlanan hastalıklara sahip olan bireyler ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan kişiler D vitamini eksikliği için risk altındadır[2, 14, 15, 17-20]. Ülkemizde ve dünyada vitamin D eksikliği-yetersizliği prevalansları Tablo1'de görülmektedir.

Avrupa Beslenme ve Sağlık Hareketi Anketi'ne (EURONUT-SENECA) göre; Güney Avrupa'daki yaşlı bireylerde serum 25 (OH) D vitamini 8,01-10,01ng/ml, Kuzey Avrupa'daki kentlerde ise 16,02-20ng/ml olarak bulunmuştur[32]. Sidney'de bakım evlerinde kalan kadınlarda D vitamini eksikliği prevalansı (ortalama serum 25(OH) D düzeyi 6.8ng/ml' nin altında) % 86'dır[32]. Avrupa'da yetişkinde Vitamin D eksikliği [serum 25(OH) D <25 nmol/l] %2-30% oranında rapor edilirken, huzurevinde kalan yaşlılar için bu oran %80'lere çıkmaktadır[10].

Bütün bu veriler ışığında dünyada ve ülkemizde genel popülasyonda yoğun bir şekilde D vitamini eksikliği veya yetersizliği görüldüğü sonucu çıkabilir. Bu çalışmalar D vitamini eksikliğini yaygın olduğunu ve bu konuda özel müdahalelere gereksinim duyulduğunu göstermektedir.

c) D Vitamini eksikliği için risk faktörleri

Tablo 2'de D vitamini eksikliği için risk faktörleri yer almaktadır. Çalışmalar geleneksel risk gruplarının aksine dünya genelinde adölesan ve genç yetişkinlerde de D vitamin eksikliğini varlığından bahsetmektedir [33-35].



Tablo1. Ülkemizde ve dünyada vitamin D eksikliği-yetersizliği prevalansları

Ülke/yıl	Araştırma popülasyonu	D vitamini eksikliği	D vitamini yetersizliği	Kabul edilen cut-off değerler
Türkiye/ Isparta, 2007[21]	Kas iskelet sistem ağrısı olan premenopozal kadın N= 68	% 55,9	% 44,1	25OHD<20 ng/ml
Türkiye/ Ankara, 2012[7].	18-70 yaş arası, N= 513	% 51,8	% 20,7	25OHD<20 ng/ml
Türkiye/Siirt, 2012[22]	35-65 yaş arasında kadın N= 110	% 20,9	% 50,9	25(OH)D düzeyi; <20ng/ml eksiklik, 20-29ng/ml yetersizlik, 30 ng/ml normal, >150-200ng/ml intoksikasyon
Türkiye/ Malatya, 2013[23]	20 yaş ve üzeri kadın N= 381	% 10,9	%80,2	25(OH)D düzeyi; <5ng/ml ciddi eksiklik, 5-15ng/ml orta düzey eksiklik, 15-30ng/ml eksiklik, >30ng/ml normal düzey,
İngiltere, 2006[24]	Yaş ortalamaları 15.3 olan kız çocukları N=182	% 73	% 17	25(OH)D düzeyi; <12.5 nmol/l yetersizlik <30 nmol/l eksiklik
İtalya, 2007[25]	Yaş ortalaması 7.2 olan çocuklar N=192	% 6,2	-	25OHD <25 nmol/L
Hindistan, 2009[26]	Adolesan/ Çocuk N=121	% 88,6	-	25OHD < 50 nmol/l
İsrail, 2010 [9]	18 yaş üzeri, Sağlıklı gönüllüler N=195	%78	%20	25OHD< 30 ng/lml
Pakistan, 2010[27]	18 yaş üzeri N=123	%69,9	% 21,1	25OHD< 50 nmol/L
Danimarka, 2011[28]	Sağlıklı 9 aydan büyük çocuklar N=255	%11	-	25OHD<50 nmol/L
Avusturalya, 2012[29]	25-95 yaş arası birey N=11.218	% 4	% 31	25OHD<50 nmol/l
İrlanda, 2015[30]	7-11 yaş çocuk N=297	%31	%65	25OHD<20 ng/ml
Hollanda, 2015[31].	Okul çağı çocuklar N=4167	%23,6	%66,7	25(OH)D düzeyi; <25 nmol/L ciddi eksiklik, 25 to <50 nmol/L eksiklik, ≥75 nmol/L normal

Tablo 2. D Vitamini eksikliği için risk faktörleri [2, 15, 17-20, 36, 37]

Güneş Maruziyetinde Azalma	Diyet	Yaş ve Hastalık Durumu
<ul style="list-style-type: none">• Yaşlılık• Koyu cilt rengi• Kış mevsimi• Vardiyalı ve kapalı ortamda çalışma• Kapalı giyim tarzı• Güneş kremi kullanımı	<ul style="list-style-type: none">• Uzun emzirme dönemi• Balık, yumurta tüketiminin az olması,	<ul style="list-style-type: none">• Obezite• Yaşlılık• Kronik böbrek hastalığı• Malabsorpsiyon sendromu (Crohn hastalığı, kistik fibrozis, karaciğer hastalığı)• Absorbsiyonu azaltan ilaç kullanımı• Genetik

d) D Vitamini eksikliği belirtileri

Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyi bu hastalarda normaldir [1]. Çocukluk ve yetişkinlik dönemi için D vitamini eksikliğinin genel belirtileri Tablo 3'de yer almaktadır.

Tablo 3. D Vitamin eksikliği belirtileri[1, 16]

Yaş grubu	Belirtiler
Çocuk	<ul style="list-style-type: none">• 6 aydan sonra kemik deformitesi(ricket görülmesi),• Bacaklarda eğiklik,• Gelişme bozukluğu,• Çocukta huzursuzluk,• Raşitik akciğer(esnek göğüs kafesi ve kuvvetsiz kaslar)
Yetişkin	<ul style="list-style-type: none">• Kas iskelet ağrısı,• Kaburga, kalça, pelvis, uyluk ve ayak ağrısı• Halsizlik, kuvvetsizlik• Osteomalazi• Depresyona eğilim• Kırık

e) D Vitamini toksisitesi

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzunda; Serum 25(OH) vitamin D düzeyi >150 ng/ml üzeri toksisite olarak değerlendirirken, bazı kaynaklar >200ng/ml üzerini toksisite olarak değerlendirmektedir[1, 38]. Çalışmalar incelendiğinde; 28 yıldır, günde 150.000 IU D2 vitamini alan bir kadında toksisite saptanmadığı bildirilmiştir[39]. Aynı zamanda 5 aylık süre zarfında günlük 10.000IU Vitamin D3 alan bir yetişkinin bu dozu tolere edebildiği görülmüştür[40]. D vitamini- kalsiyum kombinasyonu kullanımı böbrek taşı riskini artırabilmekte ama yalnız D vitamini takviyesi kullanımı böbrek taşı ve D vitamini toksisitesi için risk oluşturmamaktadır[41]. Görüldüğü gibi literatürde ve klinik uygulamalarda D vitamini takviyesine bağlı toksisitenin yaygın görülmediği rapor edilmiştir[17, 42]. Bu durum genel popülasyonda test yapmadan D vitamini takviyesi başlanabileceği konusunda kanıt oluşturabilir.

D vitamini toksisitesi yaygın olmamakla beraber klinikte bulantı, kusma, konstipasyon, kilo kaybı gibi spesifik olmayan belirtilerle kendini gösterir[1].

f) D Vitamini testi uygulamaları

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre; vitamin D durumu, serum 25(OH) D düzeyi ölçümü ile değerlendirilir. 25(OH) D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. 1,25-dihidroksi Vitamin D'nin yarı ömrünün 4 saat gibi kısa olması, kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeniyle, vitamin D durumu hakkında çok iyi bilgi vermemektedir. Bu nedenle, vitamin D eksikliği tanısında kullanılması önerilmemektedir.

25(OH) D, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi/tandem mass spectrometry (LC/MS) yöntemleri ile ölçülmesi güvenilir olduğu belirtilmiştir[1].

Dünyadaki test uygulama şekilleri incelendiğinde, Avustralya'da 2006-2010 yılları arasında 4,5 milyon D vitamini testi yapılmıştır. D vitamini testlerinin %80'i pratisyen hekimler tarafından, %20'si uzman hekimler tarafından istenmiştir. Yapılan toplam D vitamini testlerinin %11'i ise üçüncü defa test edilmiştir. Aynı yıllarda kişi başı D vitamini test istem sıklığı 2-4 test/kişi arasında değişip, artış göstermiştir. Hekimlerin istem yapma oranları pratisyen hekimlerde %71'den %85'e, uzman hekimlerde %15'den %27'e yükselmiştir[11, 12]. Avusturalya'da 2011 yılı içinde D vitamini testi 2000 den 3472,2 (test/100.000 insan) oranına yükselmiş ve bu artış %59 maliyet artışına sebep olmuştur[43]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007-2011 tarihleri arasında 25(OH) D test oranları altı kat artmıştır[13]. Ülkemizde D vitamini test istem maliyetleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

g) D Vitamini testi uygulama önerileri

Artan maliyet ve test sayılarını takiben, gereksiz test ve buna bağlı maliyetleri azaltmak amaçlı Kanada, İngiltere ve Avusturalya başta olmak üzere her ülke kendi D vitamini testi uygulama standartını geliştirmeye çalışmış ve klinik rehberlerde önerilerde bulunmuştur. Tablo 4'de ülkelerin ve rehberlerin Vitamin D testi uygulama önerileri görülmektedir.

Gereksiz D vitamini ölçümlerini azaltmak amacı ile kanıta dayalı rehberler, belirli hastalık gruplarında D vitamini ölçülmesini önermektedir. Vitamin D ölçümü yapılması önerilen durumlar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 4. D Vitamini testi uygulama önerileri

Çalışma/yıl	ülke	Populasyon	Rutin test
The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011[19].	Amerika Birleşik Devletleri	D vitamini takviyesi kullanırken rutin test ve tüm gebelerde rutin ölçüm önerilmemektedir	Önerilmiyor
International Organization for Migration(IOM), 2011[44]	Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada	Riskli gruplarda D vitamini takviyesi yapılarak, D vitamini eksikliği için test oranları azaltılmasını, hamile ve doğumdan 5 yaşa kadar D vitamini takviyesinin alınmasını, asemptomatik seyreden risk gruplarında testsiz D vitamini takviyesi, düzenli güneş ışığına çıkılması ve diyet kaynaklarının tüketilmesini, sadece semptomatik bireylerde D vitamini testi yapılarak tedavi düzenlemesini önermektedir	Önerilmiyor
Avusturalya Test Rehberi, 2012[12, 43]	Avusturalya		
NICE guideline, 2015[45]	İngiltere		
Avusturalya Test Rehberi 2012, 2013[11, 12].	Avusturalya	Ölçüm yapılması zorunlu durumlarda ilki tanı, ikinci 3 aylık vitamin takviyesini izlemek, üçüncüsü vitamin takviyesinden 6 ay sonra izlem olarak yılda en fazla üç test önermektedir	Önerilmiyor
Kanada ilaç ve sağlık teknolojileri değerlendirme rehberi , 2015[46]	Kanada	Semptomatik D vitamini eksikliğinde test önerilmektedir.	Önerilmiyor

Tablo 5. D Vitamini ölçümü yapılması önerilen durumlar[1, 2, 15, 17-20, 47]:

- Malabsorbsiyon Sendromu
- Böbrek Yetmezliği
- Açıklanamayan Kemik Ağrısı
- Anormal Kırıklar
- Metabolik Kemik Hastalıkları
- Kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar
- Onkogenik osteomalasi
- serum alkalın fosfat seviyesinde açıklanamayan yükselme
- Hipo/hiperparatiroidizm
- Hipo/hiperkalsemi/fosfotemi

h) D Vitamini Takviyesi Kullanımı

Çağın pandemisi olarak değerlendirilen D vitamini eksikliği ile baş etmek ve genel toplumun sağlığını yükseltmek amacı ile test yapılmadan kullanılacak D vitamini dozları gündeme gelmiştir. NICE D vitamini ile ilgili; bütün sağlık profesyonellerinin D vitamini takviyesi alımını önermesini

sağlamak, Vitamin D takviyesine erişimin sağlanması, riskli gruplar için vitamin D ulaşılabilirliğinin yükseltilmesi, sağlıklı başlangıç takviyesinin geliştirilmesi (her hamile, süt veren ve 5 yaş altı çocuk), yüksek riskli ya da semptomatik kişilerde yalnız bir kere test yapılması, D vitamininin önemi konusunda farkındalığın geliştirilmesi, D vitamini takviyesi alımlarında izlem ve değerlendirme kayıtları yapılması, her yaş grubu için D vitamini yaklaşımının geliştirilmesi önerilerinde bulunmuştur[45]. Ayrıca kadınlarda günlük 800IU D vitamini ve >1000mgr Kalsiyum alımının tek başına düşme ve kırık riskini azalttığını ortaya koymuştur ve D vitamini takviyesi alımını önermiştir[48-50].

Bunların dışında bazı ülkeler D vitamini takviyesi için kullanım önerileri geliştirmişlerdir. Ülkelerin D vitamini takviyesi kullanım önerileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Ülkelerin D Vitamini Takviyesi Kullanım önerileri

Çalışma	Ülke	Popülasyon	D Vitamini Miktarı	Süresi	Test durumu	Etki
TEM D Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, 2008 [51]	Türkiye	19-70 yaş	600 IU/gün	-	Testsiz	Öneri
		70 yaş üzerinde	800 IU/gün			
Sağlık Bakanlığı, 2009 [1]	Türkiye	12 haftalık gebe, doğum sonrası 6 ay olmak üzere toplam 18 ay	1200 IU (9 damla)/gün	18 ay	Testsiz	Öneri
International Organization for Migration (IOM), 2011[52]	ABD	0-6 ay	1.000IU/gün	-	Testsiz	Öneri
		7-12 ay	1.500IU/gün			
		1-3 yaş	2.500IU/gün			
		4-8 yaş	3.000IU/gün			
		9- 18 yaş ve yetişkin	4.000IU/gün			
Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference, 2011[53]	ABD	1-70 yaş	600 IU	-	Testsiz	Öneri
		71 yaş üzeri	800IU			
Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011[54]	ABD	Genel popülasyon	1000-2000IU/günlük	-	Testsiz	Öneri
European Food Safety Authority, 2012 [55]	Danimarka	0-12 ay	1.000IU/gün	-	Testsiz	Öneri
		1-10 yaş	2.000IU/gün			
		11-17 ve yetişkin	4.000IU/gün			
The Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics, 2012[56]	Fransa	10-18 yaş arasında Çocuklar	80.000-100.000IU/ yılda İki doz	Kasım Şubat	Testsiz	Öneri
Kanada D vitamin rehberi[57].	Kanada	6- 79 yaş	120- 240 IU/ gün	-	Testsiz	Öneri
Nowson, 2012[58].	Avusturya	Genel popülasyon	200-800IU/ gün	-	Testsiz	Öneri
Bilinski, 2012[12]	Avusturya	Gebelik ve laktasyon döneminde	600IU/gün	3 yıl	Testsiz	Öneri
Welch, 2012[43]	Avusturya	Genel popülasyon	600 IU-800IU/gün	-	Testsiz	Öneri
National osteoporosis society Practical Clinical Guideline, 2013[59]	İngiltere	Genel popülasyon	800-1000IU/günlük Tek yükleme doz D vitamini önerilmemektedir.	3 ay	Testsiz Bir ay sonra kalsiyum seviyesi değerlendirilebilir	Öneri
NICE guideline 2015[45]	İngiltere	Genel popülasyon	600-800IU	-	Testsiz	Öneri
The United States Preventive Services Task Force (USPSTF), 2015[60]	ABD	18-70 yaş	600IU	-	Testsiz	Öneri
		70 üzeri	800IU			
Durvasula, 2010[36]	Avusturya	50 yaş civarında orta düzey D vitamini eksikliği riski olan bireylere	2,000IU günlük	süresiz	Testsiz	Öneri
De Koning, 2014[61]	İngiltere					
Kotta, 2017[62]	Kanada					

TEM D: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Çalışmalar incelendiğinde; tedavi uygulamasında 25-(OH)D seviyesinin 8 haftada plato değerine ulaştığı ve yükselişten sonra günlük her 40IU D vitamini takviyesinin 0,7nmol/L artış sağladığı gösterilmişti[63, 64]. Ayrıca günlük alınan 1000IU D vitamininin, 8 haftalık süre içinde yaklaşık 17nmol/L değerinde bir yükselme sağladığı saptanmıştır [64]. Genel popülasyonda günlük 6100IU vitamin D takvisinin toksisite geliştirmeden kan 25(OH)D seviyesini 74nmol/L'e çıkardığı

raporlanmıştır[65]. Bu noktada D vitamini takviyesinin sadece kanda 25(OH)D seviyesini mi düzelttiği, klinik olarak da fayda sağlayıp sağlamadığı sorusu akla gelmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde, D vitamini takviyesinin sadece kan 25(OH)D seviyesini değiştirmediği, aynı zamanda klinik iyileşme de sağladığı görülmektedir. Tablo 7'de D vitamini takviyesi içeren çalışmaların sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 7. D vitamini takviyesi içeren çalışma sonuçları özetleri

Çalışma/yıl/Ülke	Çalışma tipi	Çalışma Grubu	D Vitamini(miktar/gün)	İzlem süresi	Sonuç
Mai ve arkadaşları, 2017/ [66] (İtalya)	Randomize kontrollü çalışma	BMI >40kg/m ² olan N=12	600,000IU/gün	4 hafta	HMW-A ve leptin/HMW-A oranı değiştirdi.
Majid ve arkadaşları, 2017[67] (İran)	Çiftkör, randomize kontrollü çalışma	20-50 yaş, uyku problemi yaşayan bireyler N=89	50.000IU/gün	8 hafta	Uyku kalitesi gelişti, uykuya dalma süresi azaldı, uyku süresi arttı.
Bilici M, 2016 [68]. (Türkiye)	Kesitsel çalışma	10-18 yaş D vitamini eksikliği olan adolesan N=97	2000 IU/gün	3 ay	Diyastolik kan basıncı, total kolesterol ve trigliserid düzeyinde azalma, interlökin-6 düzeyinde azalma
Tambova A, 2015 [69]. (Türkiye)	Kesitsel çalışma	Vitamin D (<20 ng/ml) olan kronik böbrek hastası N=82	50.000IU/hafta	8 hafta	Trombosit agregasyonunda düşme
Moreira-Pfrimer ve arkadaşları, 2009[70] (Brezilya)	Çift kör randomize kontrollü çalışma	60 yaş üzeri bireyler N=102	İlk 2 ay 150.000IU/gün, son 4 ay 90.000 IU/gün	6 ay	Bu kullanım D vitamini seviyesini yükseltmek için güvenli ve etkili, Yaşlıların ekstremitte kas kuvveti artmakta
Gallagher ve arkadaşları, 2012[71] (Nebraska)	Randomize, plasebo kontrollü çalışma	Postmenopozal beyaz kadın N=163	400, 800, 1600, 2400, 3200, 4000, 4800 IU/gün	12 ay	%97,5 kadının D vitamini kan seviyesi 800IU ile yükseldi. Bu sonuç yaş gruplarına genellenemez
Dong ve arkadaşları 2010[72] (Avustralya)	Randomize kontrollü çalışma	Yaş ortalaması 16 olan kız ve erkek çocuklar N=49	n= 24/400IU/gün n= 25/2.000IU/gün	16hafta	Günlük 2000IU D vitamini takviyesi optimal D vitamini seviyesi için etkilidir ve aort sertliğinin ilerlemesini ve yaşlanmayı engellemektedir.
Ganmaa ve arkadaşları, 2017[73] (Moğolistan)	Çift kör randomize kontrollü çalışma	12-15 yaş Çocuklar N=113	800IU/gün	6 ay	800IU/gün D vitamini takviyesi çocukların kan seviyelerinde yeterli yükselme sağlamıştır.
		9-11 yaş çocuk N=235	710 cc süt/300IU içerikli/gün	7 hafta	

Sonuç

D vitamini eksikliği ve yetersizliği dünyada çağın pandemisi olarak değerlendirilmektedir. Ülkemizde ve dünyada her yaş grubunda yaygın olarak D vitamini eksikliği veya yetersizliği görülmektedir. D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin kemik sağlığını olumsuz etkilemenin dışında kanser, hipertansiyon, diyabet, obezite, hamilelerde erken doğum ve eklemli gelişimi

gibi birçok hastalığa yol açtığı meta-analizler sonucunda görülmektedir. D vitamini eksikliği test sayısı ülkemizde ve dünyada giderek önemli bir artış göstermekte ve sağlık bakımına mali yük getirmektedir. D vitamini toksisitesinin az görüldüğü riskli gruplarda D vitamini takviyesine test yapmadan başlanmasının güvenli olduğu ortaya konulmaktadır.



Dünyada yayınlanan rehberler D vitamini eksikliği için test yapmak yerine, farkındalığın artırılması, belli gruplarda testsiz D vitamini takviyesi yapıp, belli gruplarda D vitamini testi yapılmasını önermektedir. Depo D vitamini tedavisinden kaçınılması, D vitamini takviyesinin damla olarak kullanılması konusunda farkındalık yaratılması gerekmektedir. D vitamini damla takviyesinin kanda D vitamini oranına bakılmaksızın, doktor değerlendirmesi ile başlanması çok daha kolay, güvenli ve ucuz bir yaklaşım olarak denenebilir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur

Kaynaklar

1. Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara, Tuna Matbaacılık, 2009: 8-11.
2. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN, Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. The American Journal of Clinical Nutrition 2004; 80: 1710-16.
3. Yetley EA, Assessing the vitamin D status of the US population. The American Journal of Clinical Nutrition 2008; 88: 558-64.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine 2007; 357: 266-81.
5. Karami S, Colt JS, Stewart PA et al. A case-control study of occupational sunlight exposure and renal cancer risk. International Journal of Cancer 2016; 138: 1626-33.
6. Mokry LE, Ross S, Morris JA, Manousaki D, Forgetta V, Richards JB. Genetically decreased vitamin d and risk of alzheimer disease. Neurology 2016; 87: 2567-74.
7. 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: 12-15.
8. Pearce S, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin d deficiency. Bmj, 2010; 340: 5664
9. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N et al. Vitamin d insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. IMAJ-Israel Medical Association Journal 2010; 12: 751.
10. Lips P. Vitamin d status and nutrition in europe and asia. The Journal Of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2007; 103: 620-25.
11. 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; 3: 2955.
12. Bilinski KL, Boyages S C. The rising cost of vitamin D testing in Australia: time to establish guidelines for testing. Med J Aust 2012; 197: 90.
13. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. The Lancet 2012; 379: 95-96.
14. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 671-80.
15. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96: 53-58.
16. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W et al. National osteoporosis society vitamin D guideline summary. Age and ageing 2014; 43: 592-95.
17. Briot K, Audran M, Cortet B et al. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. Presse medicale (Paris, France: 1983), 2009; 38: 43-54.
18. Francis R. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. National Osteoporosis Society, 2013.
19. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. Obstetrics and gynecology 2011; 118: 197.
20. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebaniet M. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. Autoimmunity reviews 2010; 9: 709-15.
21. Yener M. Kas iskelet sistem ağrısı ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 14.
22. Akpınar P, İçağasioğlu A, D vitamininin yaşam kalitesi ile ilişkisi. Türk Osteoporoz Dergisi 2012; 18: 13-18.
23. Koluçak Yıldırım S. Malatya il merkezinde 20 yaş ve üzeri kadınlarda d vitamini düzeyi ile üst solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya; 2013.
24. Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. Arch Dis Child 2006; 91: 569-72.
25. Lippi G, Montagnana M, Targher G, Vitamin D deficiency among Italian children. Cmaj 2007; 177: 1529-30.
26. Sahu M, Bhatia V, Aggarwal A et al. Vitamin D deficiency in rural girls and pregnant women despite abundant sunshine in northern India. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 680-84.

27. Mansoor S, Habib A, Ghani F et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clinical biochemistry* 2010; 43: 1431-35.
28. Østergård M, Arnberg K, Michaelsen KF et al. Vitamin D status in infants: relation to nutrition and season. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 657-60.
29. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 26-35.
30. Mellati AA, Sharifi F, Faghihzade S et al. Vitamin D status and its associations with components of metabolic syndrome in healthy children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2015; 28: 641-48.
31. Voortman T, van den Hoovenet EH et al. Vitamin D deficiency in school-age children is associated with sociodemographic and lifestyle factors. *The Journal of nutrition* 2015; 145: 791-798.
32. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis International* 2009; 20: 1807-20.
33. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition Research* 2011; 31: 48-54.
34. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169: 626-32.
35. Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM et al. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010; 202: 436-38.
36. Durvasula S, Kok C, Sambrook PN et al. Sunlight and health: attitudes of older people living in intermediate care facilities in southern Australia. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2010; 51: 94-99.
37. Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT et al. The impact of medication on vitamin D status in older individuals. *European Journal of Endocrinology* 2012; 166: 477-85.
38. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal Of Clinical Nutrition* 2008; 88: 582-86.
39. Stephenson DW, Peiris AN. The lack of vitamin D toxicity with megadose of daily ergocalciferol (D2) therapy: a case report and literature review. *Southern Medical Journal* 2009; 102: 765-68.
40. Hathcock JN, Shao A, Vieth R et al. Risk assessment for vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85: 6-18.
41. Lefevre M L. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Screening for Vitamin D Deficiency in Adults. Annals of Internal Medicine* 2015; 162: 133-40.
42. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 158: 23-25.
43. Welch AK. The rising cost of vitamin D testing in Australia: time to establish guidelines for testing. *Med J Aust* 2012; 197: 90.
44. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1146-52.
45. Wood CL, Cheetham TD. Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups (NICE guideline PH56). *Archives of disease in childhood-Education & practice edition* 2015; 299-308.
46. CADTH Rapid Response Reports, in Vitamin D Testing in the General Population: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON), 2015.
47. Mendy Moody R, Joyce Jackowski M. Are patients on oral chemotherapy in your practice setting safe? *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2010; 14: 339.
48. Abrahamse B, Masud T, Avenell A et al. Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in the US and Europe. *British Medical Journal (BMJ)* 2010; 340: 54-63.
49. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2009; 339: 3692.
50. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *The Lancet* 2007; 370: 657-66.
51. Sözen T. TEMD Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz. Sık Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları Kullanım Klavuzu 2008: 9-25.
52. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. Dietary reference intakes for adequacy: Calcium and Vitamin D. National Academies Press (US), 2011.
53. Ross AC et al (Editors). Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health, in Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, National Academies Press (US), 2011.



54. Holick MF, Binkley NC et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 1911-30.
55. Agostoni C, Bresson JL, Fairweather Tait S et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA): EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). *The Efsa Journal* 2012; 10: 1-48.
56. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A et al., Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Archives de pédiatrie* 2012; 19: 316-28.
57. Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H et al. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2011; 94: 128-35.
58. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2012; 196: 686-87.
59. Francis R, Aspray T, Fraser W. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management. National Osteoporosis Society, 2013.
60. LeFevre ML. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 162: 133-40.
61. de Koning L, Henne D, Woods P et al. Sociodemographic correlates of 25-hydroxyvitamin D test utilization in Calgary, Alberta. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 339.
62. Kotta S, Gadhvi D, Jakeways N et al., "Test me and treat me"--attitudes to vitamin D deficiency and supplementation: a qualitative study. *BMJ Open* 2015; 5: 007401.
63. Henry HL, Bouillon R, Norman AW et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 121: 4-6.
64. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al., Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 77: 204-10.
65. Garland CF, French CB, Baggerly LL et al. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Research* 2011; 31: 607-11.
66. Mai S, Walker G, Vietti R et al. Acute Vitamin D(3) Supplementation in Severe Obesity: Evaluation of Multimeric Adiponectin. *Nutrients* 2017; 9
67. Mai S, Walker G, Vietti R, Cattaldo S, Mele C. The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20-50 year-old people with sleep disorders compared with control group. *Nutr Neurosci* 2017; 1-9.
68. Bilici ME. 10-18 yaş arası d vitamini eksikliği olan obez adolesanlarda 2000 IU/gün D vitamini tedavisinin insülin direnci ve kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkisi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı. 2016.
69. Tambova AK. Kronik böbrek hastalığında d vitamininin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Eskişehir, 2015.
70. Moreira-Pfrimer LDF, Pedrosa MAC et al. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 291-300.
71. Gallagher JC, Sai A, Templin T. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 425-37.
72. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4584-91.
73. Ganmaa D, Stuart JJ, Sumberzul N et al. Vitamin D supplementation and growth in urban Mongol school children: Results from two randomized clinical trials. *PLoS One*, 2017; 12.