



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE OSTEOMALAZİ HAKKINDA AİLE
HEKİMLERİNİN BİLGİ, TUTUM VE DAVRANIŞLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. VOLKAN MURAT SAMANCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2023



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE OSTEOMALAZİ HAKKINDA AİLE
HEKİMLERİNİN BİLGİ, TUTUM VE DAVRANIŞLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. VOLKAN MURAT SAMANCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Zerrin GAMSIZKAN

DÜZCE-2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile hep yanımda olan, tez hazırlama sürecimde yol gösteren, hoşgörü ve sabrını esirgemeyen Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı, tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Zerrin GAMSIZKAN'a;

Eğitimimiz sürecinde her konuda destek olan saygıdeğer hocalarımız Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir KAYA'ya ve Dr. Öğr. Üyesi H. Nejat KÜÇÜKDAĞ'a;

Uzmanlık tezi çalışmamda beni koşulsuz destekleyen kıymetli çalışma arkadaşlarıma;

Beni yetiştirerek bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim canım aileme;

Uzmanlık eğitimim boyunca beni motive eden ve bu çalışmanın her aşamasında desteğiyle bana güç veren, sabrı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, ilham kaynağım, hayat arkadaşım Dr. Rumeysa SAMANCI'ya;

Ve son olarak hayatımıza gelişiyle dünyamızı değiştiren, canım oğlum Furkan Emir'e
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eylül 2023

Dr. Volkan Murat SAMANCI

ÖZET

Giriş ve Amaç: D vitamini kemik sağlığında önemli rol oynamaktadır ve ayrıca vücutta birçok iskelet dışı hedef üzerinde de bir hormon görevi görmektedir. Osteomalazi yaygın kas ve kemik ağrısı ile seyreden ve hastaların birçoğunda D vitamini eksikliğine bağlı gelişen bir durumdur. Bu hastalarda D vitamini replasmanı şikayetlerinin gerilemesinde önemli bir role sahiptir.

Bu çalışmanın amacı, Türkiye'deki aile hekimlerinin D vitamini eksikliği ve osteomalazi hakkındaki bilgilerini, tutumlarını ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmamızda, aile hekimliği uzmanları ve pratisyen aile hekimleri hedef nüfusu oluşturmuştur. Çalışmada veri toplamak amacıyla literatür taranarak Google Forms aracılığıyla hazırlanan anket formu kullanıldı. Anket toplam 37 soru içermektedir.

Bulgular: Çalışmaya katılan hekimlerin %95,5'i aile sağlığı merkezlerinde 25(OH)D seviyelerine bakmadığını belirtmiştir. Sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi öneren aile hekimliği uzmanları (%83,1) ile pratisyen aile hekimleri (%60,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (**p=0.001**). Katılımcıların 'Yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu olan bir hastada osteoporozdan daha çok osteomalazi akla gelmelidir' önermesine verilen cevapları incelendiğinde aile hekimliği uzmanları (%79,5) ile pratisyen aile hekimleri (%63,9) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (**p=0,044**).

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlara göre; ülkemizde aile hekimi olarak çalışan uzman hekimler ve pratisyen hekimler arasında D vitamini eksikliği ve osteomalaziye yaklaşımlarında farklılıklar olduğunu ve standart bir yaklaşımın henüz yerleşmediğini düşünebiliriz. D vitamini hakkındaki bilgiler hızla geliştiği için, doktorların bilgisini tazelemek ve güncellemek adına hizmet içi eğitimler sürekli tıp eğitiminin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, Osteomalazi, Aile Hekimliği

ABSTRACT

Introduction and Aim: Vitamin D plays an important role in bone health and also acts as a hormone on many non-skeletal targets in the body. Osteomalacia is a condition that progresses with widespread muscle and bone pain and develops due to vitamin D deficiency in most of the patients. In these patients, vitamin D replacement has an important role in the regression of their complaints.

The aim of this study is to evaluate the knowledge, attitudes and treatment approaches of family physicians in Turkey about vitamin D deficiency and osteomalacia.

Materials and Methods: This is a descriptive and cross-sectional study. In our study, specialist family physicians and general practitioners working as family physicians formed the target population. In order to collect data in the study, a survey form prepared through Google Forms was used by scanning the literature. The questionnaire included 37 questions in total.

Results: 95,5% of the physicians participating in the study stated that they could not check 25(OH)D levels in family health centers. A statistically significant difference was detected between family medicine specialists (83,1%) and general practitioner family physicians (60,5%) who recommended vitamin D supplements to healthy adults ($p = 0.001$). When the participants' answers to the proposition 'Osteomalacia rather than osteoporosis should come to mind in a patient with widespread bone and joint pain, bone tenderness, muscle weakness and walking difficulty' were examined, a statistically significant difference was detected between family medicine specialists (79,5%) and general practitioner family physicians (63,9%) ($p = 0.044$).

Conclusion: According to the results we obtained; we can think that there are differences in the approaches to vitamin D deficiency and osteomalacia between specialist physicians and general practitioners working as family physicians in our country and standard approach has not yet been established. Because of the knowledge about vitamin D is developing rapidly, continuing post-graduate education sessions should be an indispensable part of continuing medical education in order to refresh and update the knowledge of doctors.

Keywords: Vitamin D, Osteomalacia, Family Physician

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. D Vitamini.....	3
2.1.1. D Vitamininin Keşfi	3
2.1.2. D Vitamini Kaynakları	4
2.1.2.1 Ultraviyole Işınları	4
2.1.2.2 Diyet.....	4
2.1.2.3. Zenginleştirilmiş Gıda.....	4
2.1.3. D Vitamini Metabolizması	5
2.1.4 D Vitamini Reseptörleri.....	8
2.2. D Vitamininin Etki Mekanizması	8
2.2.1 Kalsiyum Homeostazı ve İskelet Sistemine Etkileri	8
2.2.2. Diğer Etkileri	9
2.3. D Vitamini Durumu	9
2.3.1. D Vitamini İntoksikasyonu.....	10
2.4. D Vitamini Eksikliği	11
2.4.1. D vitamini Eksikliği Sıklığı.....	11
2.5. D vitamini Eksikliği Klinik Bulguları ve İlişkili Hastalıklar	12
2.5.1. Kemik Sağlığı	12
2.5.2. Kas Fonksiyonu	13
2.5.3. Bağışıklık Sistemi.....	13
2.5.4. Diyabetes Mellitus	15
2.5.5. Kardiyovasküler Hastalık Ve Hipertansiyon.....	15
2.5.6. Kanser.....	15
2.6. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi ve Önlenmesi	16

2.6.1 D Vitamini Günlük Gereksinimi	17
2.7. Osteomalazi	18
2.7.1. Bozulmuş Mineralizasyonun Fizyopatolojisi ve Mineralizasyon Bozukluklarının Sınıflandırması.....	19
2.7.2. Klinik ve Radyolojik Belirtiler	20
2.7.3. Biyokimyasal zellikler ve Ayırıcı Tanı.....	22
2.7.4. Önleme ve Tedavi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIşMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR.....	51
8.EKLER.....	64
8.1. Ek.1 Anket Formu	64

KISALTMALAR

1,25(OH)₂D	: Kalsitriol
7-DHC	: 7-dehidrokolesterol
25(OH)D	: 25-hidroksi D vitamini
AD	: Atopik Dermatit
ALP	: Alkalen fosfataz
ASM	: Aile sağlığı merkezi
CYP	: Sitokrom P450 miks fonksiyonlu oksidaz
DPB	: D vitamini bağlayıcı protein
FGF23	: Fibroblast büyüme faktörü 23
MS	: Multiple Skleroz
PTH	: Parathormon
RA	: romatoid artrit
SLE	: Sistemik lupus Eritamatozus
TB	: Tüberküloz
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TSM	: Toplum sağlığı merkezi
UV-β	: Ultraviyole -β
VDR	: D vitamini reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D2 ve D3'ün Üretimi ve Metabolizması (25).....	6
Şekil 2. D vitamininin karaciğer ve böbreklerdeki metabolizması (33).....	7
Şekil 3. Çalışmaya katılan hekimlerin çalıştığı birimlere ait veriler	28
Şekil 4. Katılımcıların hizmet içi eğitim alma durumları.....	29
Şekil 5. Katılımcıların ‘Hangileri için d vitamini önemlidir?’ sorusuna verdikleri cevapların dağılımı.....	30
Şekil 6. Katılımcıların D vitamini eksikliği belirti/semptomlarına yönelik düşünceleri	30
Şekil 7. Katılımcıların D vitamini eksikliği risk faktörlerine yönelik düşünceleri	31
Şekil 8. Katılımcıların D vitamini eksikliğinde istenecek laboratuvar tetkikleri sorusuna verdiği cevapların dağılımı.....	32
Şekil 9. Katılımcıların çalışma statüsüne göre D vitamini eksikliği düşündükleri 25(OH)D seviyelerinin dağılımı	34
Şekil 10. Meslek yılına göre katılımcıların sağlıklı yetişkinlere takviye önerme durumları ...	36
Şekil 11. Cinsiyete göre katılımcıların sağlıklı yetişkinlere takviye önerme durumları	36
Şekil 12. Sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviye dozu tercihine ait verilerin dağılımı	37
Şekil 13. D vitamini eksikliği tedavisinde yükleme dozu tercihine ait verilerin dağılımı	37
Şekil 14. D vitamini eksikliği tedavisinde idame dozu tercihine ait verilerin dağılımı	38
Şekil 15. Katılımcıların çalışma statüsüne göre hedefledikleri 25(OH)D seviyesinin dağılımı	39
Şekil 16. D vitamini eksikliği tedavisinde kullanılan D vitamini formu tercihine ait veriler ..	40
Şekil 17. Katılımcıların çalışma statüsüne göre D vitamini formu tercihine ait veriler.....	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. D vitamini eksikliği risk faktörleri (8)	11
Tablo 2. Amerikan Tıp Enstitüsü (The Institute of Medicine, IOM) tarafından kalsiyum ve D vitamini için diyet referans alımı (91).....	17
Tablo 3. Osteomalazinin sınıflandırılması (99).....	20
Tablo 4. Katılımcılara ait sosyodemografik veriler	27
Tablo 5. Çalışmaya katılanların yaş ortalamasına ait veriler	27
Tablo 6. Katılımcıların D vitamini eksikliği yönetiminde kendi yeterlilik seviyelerine ait veriler	29
Tablo 7. Çalışma statüsüne göre hekimlerin D vitamini kaynakları ile ilgili belirtilen önermelere yönelik tutumları	33
Tablo 8. Çalışma statüsüne göre hekimlerin D vitamini konusunda klinik yaklaşımları.....	34
Tablo 9. Çalışma statüsüne göre hekimlerin polikliniğe başvuran hastalara D vitamini konusunda klinik yaklaşımları	35
Tablo 10. Eksiklik düşünülen 25(OH)D seviyesine göre D vitamini yükleme dozu tercihleri	38
Tablo 11. Eksiklik düşünülen 25(OH)D seviyesine göre D vitamini idame dozu tercihleri ...	39
Tablo 12. Çalışma statüsüne göre hekimlerin osteomalazi ile ilgili belirtilen önermelere yönelik tutumları	41
Tablo 13. Meslek yılına göre hekimlerin osteomalazi ile ilgili belirtilen önermelere yönelik tutumları	42
Tablo 14. Çalışma statüsüne göre osteomalazide görülen laboratuvar bulgularına verilen cevaplara ait veriler	42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini kalsiyum ve kemik homeostazında ve ayrıca pleiotropik etki gösteren bir dizi biyolojik süreçte önemli rol oynayan steroid yapıda bir hormondur (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamini reseptörünün birçok dokuda bulunduğu gösterilmiştir. Yine birçok çalışma, D vitaminin kemik sağlığı, hücre büyümesi, kanserin önlenmesi, bağışıklık fonksiyonunun artırılması, enfeksiyon kontrolü ve önlenmesi, kan basıncı ve kardiyovasküler hastalıklar için büyük önem taşıdığını ve D vitamini yetersizliği ile mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (2). Vücudumuzda optimal D vitamini seviyelerini korumak, birçok kronik sağlık sorununun ortaya çıkmasını önleyebilmektedir (3).

D vitaminin önemli bir kısmı (%80-90) güneşe maruziyet sırasında ultraviyole - β (UV- β) ışınları etkisiyle endojen olarak ciltte sentezlenir, az bir kısmı ise D vitamini içeren gıdalarla alınır (2) (4). D vitamini seviyesi, plazma 25-hidroksi D vitamini (25(OH)D) konsantrasyonu ölçülerek bulunur. Önerilen optimal seviye 30 ng/ml'nin üzerindedir (5).

D vitamini eksikliği hipokalsemiye, şiddetli hiperparatiroidizme ve artmış kemik döngüsüne yol açar. Bu durum osteoporoz ve kırıklarla ilişkili olabilir. Uzun süreli ve şiddetli vakalarda, kemik ağrıları, miyopati ve yürüme güçlüğü ile sonuçlanan osteomalazi ve raşitizm meydana gelebilir (6). Osteomalazi yaygın kas ve kemik ağrısı ile seyreden ve hastaların birçoğunda D vitamini eksikliğine bağlı gelişen bir durumdur. Bu hastalarda D vitamini replasmanı şikayetlerin gerilemesinde önemli bir role sahiptir.

Dünya çapında büyük ölçüde önemsenmeyen ve tedavi edilmeyen D vitamini yetersizliği ve eksikliği sorunu günümüzde hala devam etmektedir (7). D vitamini eksikliği her yaş grubunda yaygın olduğu için küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (8). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleri, subtropikal ve ılıman bölgeleri ve her yaştan nüfusu etkiler. D vitamini eksikliğinin risk faktörleri arasında ilk sırayı güneşe yetersiz maruziyet almaktadır (9). Sanayileşmeyle birlikte artan hava kirliliği ve güneş ışınlarının zararlı etkilerinden korunma amacıyla yaygın bir şekilde güneş kremi kullanılması, güneş ışınlarından faydalanmayı engellemektedir. Bol güneş ışığı alan bölgelerde D vitamini eksikliğinin ortaya çıkma ihtimalinin düşük olduğu varsayılmakta ve D vitamini durumunun değerlendirilmesi ve D vitamini eğitimi büyük ölçüde göz ardı edilebilmektedir. Bundan dolayı, D vitamini eksikliği Asya ülkelerinde daha büyük bir tehdit oluşturabilir (10).

Günümüzde D vitamini eksikliğinin tanısı, tedavisi, daha da önemlisi önlenmesi sağlık politikaları arasında ön sıralarda yer almaktadır. Ayrıca aile hekimleri tarafından D vitamini eksikliğine yol açabilecek risk faktörlerinin ve D vitamini eksikliğinin erken tanınmasını sağlayacak belirti/semptomların ve bulguların bilinmesi, halk sağlığı için önemli bir sorumluluk üstlenen aile hekimliğinin konuya daha iyi müdahalesini sağlayacaktır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye’deki aile hekimlerinin D vitamini eksikliği ve osteomalazi hakkındaki bilgilerini, tutumlarını ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

D vitamini, kemik ve kalsiyum homeostazının korunmasında önemli rol oynayan steroid yapılı bir hormondur (11).

D vitamininin karmaşık bir metabolizma sergilediği ve vücutta birçok iskelet dışı hedef üzerinde de bir hormon görevi gördüğü bilinmektedir (11). Yapılan araştırmalar D vitamininin kanser, kalp hastalığı, kırıklar ve düşmeler, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar, tip-2 diyabet ve depresyona karşı olası rolünü desteklemektedir (12) (13).

2.1.1. D Vitamininin Keşfi

D vitaminin keşfi yüz yıl öncesine dayanmasına rağmen endokrinoloji araştırmalarında son yıllarda sıcak bir konu haline gelmiştir. En son geçirdiğimiz COVID-19 salgını döneminde D hipovitaminozu ile kronik akciğer hastalığı ve ölüm riski arasındaki iddia edilen korelasyon nedeniyle de dikkat çekici bir konu olarak ortaya çıkmıştır (11).

Raşitizm, skorbüt, beri-beri ve benzeri diğer hastalıklar yüzyıllardır bilinmesine rağmen, bunların nedeni yirminci yüzyıla kadar anlaşılammıştır (14). ‘Raşitizm’ kelimesi ilk kez 1634'te kullanılmıştır (15). Kemik dokusunun ve büyüme plakalarının mineralizasyonunun bozulduğu bir durum olan raşitizm, bebeklerde ve çocuklarda zayıf kemiklere neden olabilmektedir. Manchester'daki Kraliyet Revirinin raporlarından, morina karaciğeri yağının raşitizmi iyileştirdiği bulunmuştur (15). 1822'de Sniadecki, güneş ışığı ve raşitizm arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir (8).

I. Dünya Savaşı'nın sonunda, raşitizm Viyana'da tedavi edilemez büyük bir sorunken, Harriet Chick, İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi'nden bir grubu incelemeye yönlendirmiştir (16). Hem morina karaciğeri yağının hem de güneşe maruz kalmanın raşitizmi iyileştirebileceği sonucuna varmışlardır.

1922'de McCollum ve arkadaşları kalsiyum birikimini destekleyen bir vitaminin varlığını öne süren makalelerinde ‘D Vitamini’ terimini ilk kez kullanmışlardır (17).

2.1.2. D Vitamini Kaynakları

D vitaminin iki kimyasal formu vardır: ergokalsiferol veya Vitamin D₂ ve kolekalsiferol veya Vitamin D₃. Bu iki form, yalnızca yan zincir yapılarına göre farklılık gösterir; aynı aktivasyon mekanizmasını ve prohormon aktivitesini paylaşırlar (18).

2.1.2.1 Ultraviyole Işınları

Hem D₂ vitamini hem de D₃ vitamini UV-β etkisiyle sentezlenmektedir (18). Bu mekanizma, insanlar için birincil D₃ vitamini kaynağıdır ve mevsimlerle değişebilen ultraviyole ışınlarının yoğunluğuna bağlıdır (1). Melanin ve güneş kremi, D vitamini üretimini önemli ölçüde azaltmaktadır (1).

2.1.2.2 Diyet

İnsanlar için birincil kaynak olmasa da, D vitamini sınırlı sayıda gıda yoluyla diyetten küçük miktarlarda alınabilir. (1). D₂ vitamininin doğal gıda kaynakları bitki kökenlidir ve mantarları ve mayaları içerir. Bununla birlikte, D₂ vitamininin insan metabolizmasında kullanılabilir hale gelmesi için bu yiyeceklerin UV-β ışınına maruz kalması gerekir. D₃ vitamini, yağlı balıklarda ve/veya balık yağlarında, sakatatlarda, etlerde, yumurtalarda ve süt ürünlerinde radyasyona ihtiyaç duymadan doğal olarak bulunmaktadır (19).

Diyetle alınan D₂ vitamini ve D₃ vitamini ince bağırsakta emilir ve şilomikronlarda taşınarak karaciğere ulaşır (20) (18).

2.1.2.3. Zenginleştirilmiş Gıda

Zenginleştirme politikaları dünya çapında değişiklik gösterir; gönüllü zenginleştirme yerine zorunlu takviye, daha yüksek D vitamini alımı ile ilişkilidir. Doğal D vitamini gıda kaynaklarına benzer şekilde, takviye edilmiş gıdalar, gereksinimleri karşılamak için yeterli D vitamini sağlayamaz (21). Amerika ve Avrupa ülkeleri, D vitamini ile zenginleştirilmiş süt-süt ürünleri, meyve suları, kahvaltılık gevrekler ile toplumun çoğu kesimine ulaşmayı hedeflemektedirler. Ancak ülkemizde, besinlere D vitamini takviyesi yapılmamaktadır (22).

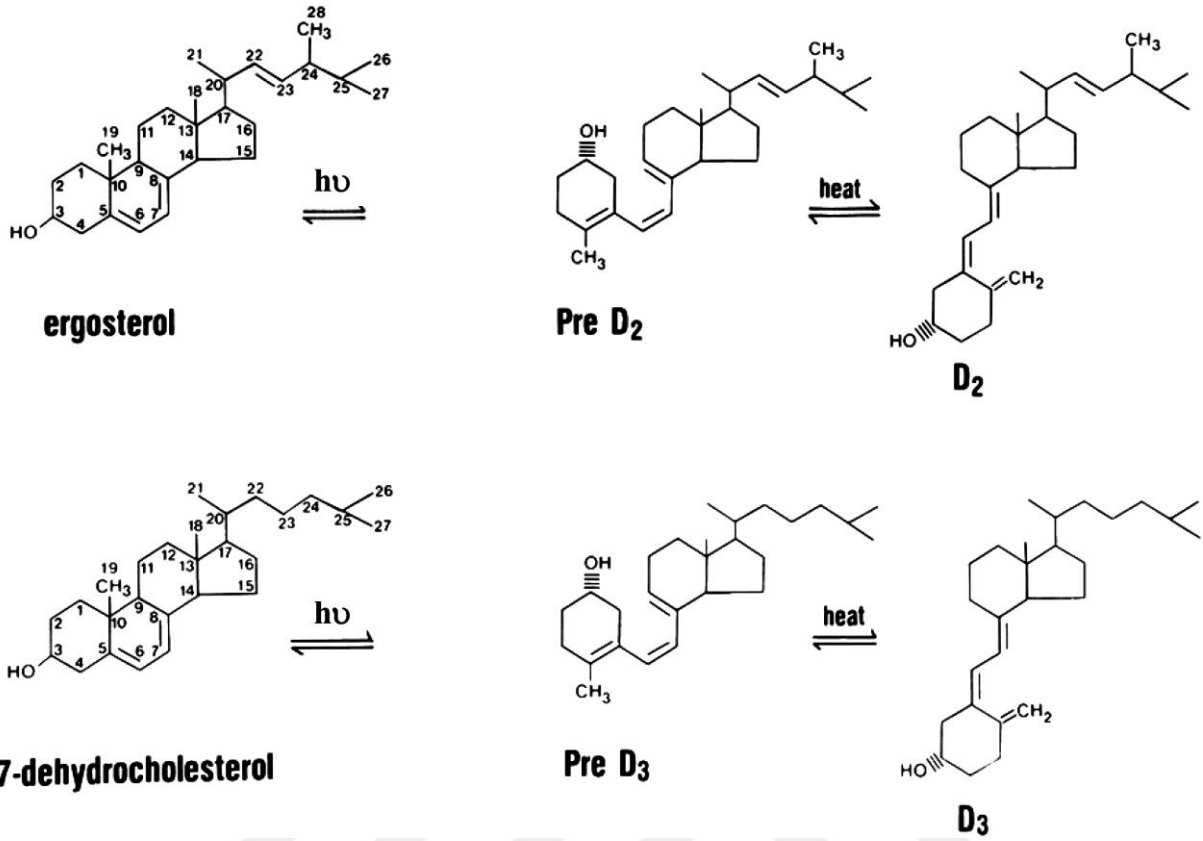
Ek olarak, D vitamini takviyeleri kullanılabilir. Takviyeler, vitamin alımının yetersiz olduğu durumlarda D vitamini gereksinimlerini karşılamada etkilidir (23).

2.1.3. D Vitamini Metabolizması

D vitamininin doğal formu olan D₃ vitamini (kolekalsiferol), deride 7-dehidrokolesterolden (7-DHC) üretilir (1). İnsan derisinde, pro-vitamin D₃ olarak da bilinen ve ağırlıklı olarak epidermis tabakasındaki hücrelerin plazma zarında bulunan 7-DHC, 290-315nm dalga boylarında UV-β'yi emer ve biyolojik olarak aktif olmayan pre-vitamin D₃ olarak da bilinen pre-kalsiferole dönüştürülür (1) (18). Isıya bağlı bir reaksiyonla, pre-kalsiferol izomerleşerek kolekalsiferole dönüşür. Kolekalsiferol, dolaşım sistemine girmek için epidermis tabakasından dermal kapiller yatağa diffüze olmakta ve D vitamini bağlayıcı proteine (DPB) bağlı olarak karaciğere taşınmaktadır (18) (24).

D₃ vitamini metabolizmasına benzer bir şekilde, provitamin D₂ olarak da bilinen zara bağlı bir sterol olan ergosterol, biyolojik olarak aktif olmayan pre-ergokalsiferol'e (pre-vitamin D₂) dönüştürülür ve bu da ergokalsiferole izomerleşir. D₂ vitamininin UV-β ile sentezi, insanların yapabileceği bir metabolik fonksiyon değildir, sadece mantarlar ve mayalarda meydana gelmektedir. Bu nedenle, insanlar D₂ vitaminini sadece besinler yoluyla alabilirler (18) (20).

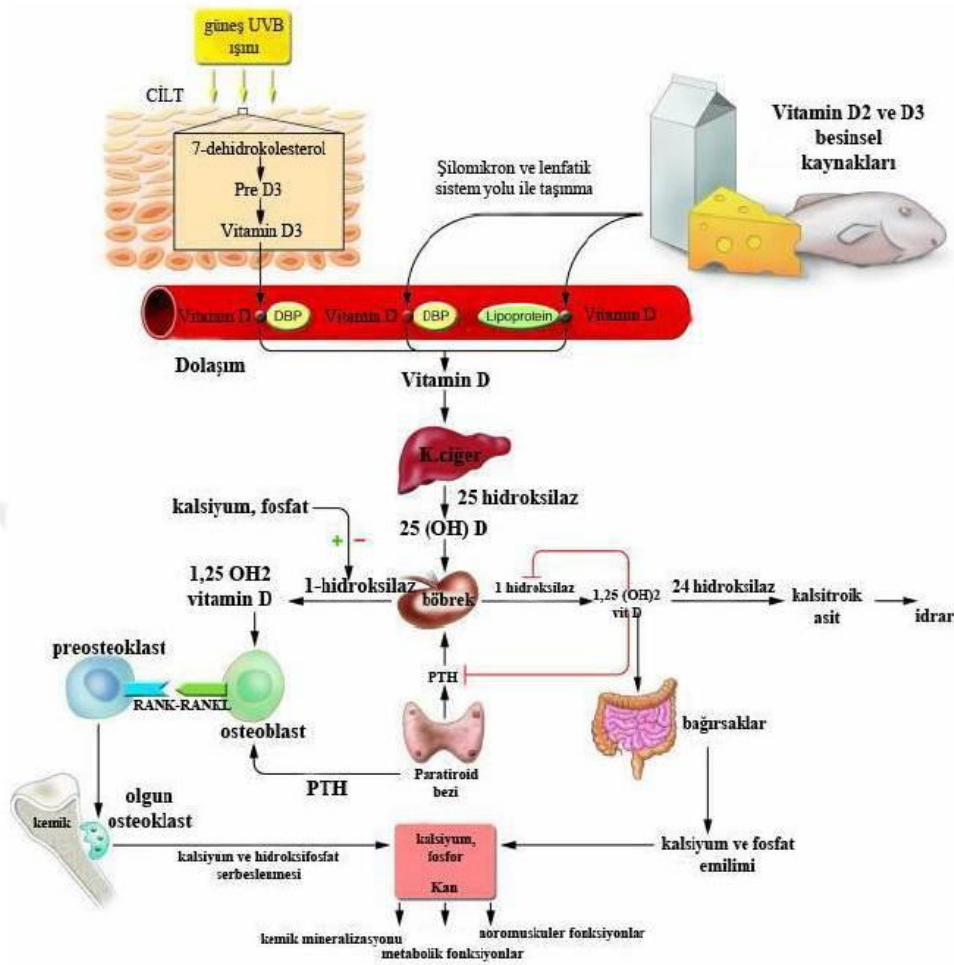
D₂, C₂₂ ve C₂₃ arasında bir çift bağa ve yan zincirde C₂₄'e bir metil grubuna sahip olması bakımından D₃'ten farklıdır (Şekil 1). D₂, ilk D vitamini analogu olarak kabul edilebilir (25). D₃'ün yan zincirindeki bu farklılıklar, DBP'ye olan afinitesini düşürür ve bu da dolaşımdan daha hızlı temizlenmesine neden olur. Başlangıçta hem D₂ vitamini hem de D₃ vitamininin aynı metabolik yolu izlediği düşünülüyordu. Bununla birlikte, D vitamininin 2 formu arasındaki yan zincirlerin kimyasındaki küçük farklılıklar, hidroksilasyon bölgesinde farklılıklara neden olur ve benzersiz biyolojik olarak aktif metabolitlerin üretimine yol açar (26) (27). Artık D₂ vitamininin D₃ vitaminine eşdeğer kabul edilmemesi durumu, serum 25(OH)D yükseltme etkinliklerindeki farklılıklara, D₂ vitamini metabolitlerinin plazmadaki DBP'ye bağlanmasının azalmasına, fizyolojik olmayan bir metabolizmaya ve daha kısa raf ömrüne dayanmaktadır (26). Karşılaştırıldığında, günlük olarak verilmedikçe D₂ takviyesi, D₃ kadar kanda yüksek 25(OH)D seviyesine neden olmaz (19). Bu sebeple, D₂ vitamini veya ergokalsiferol, takviye veya güçlendirme için uygun bir besin maddesi olarak görülmemektedir (26).



Şekil 1. D₂ ve D₃'ün Üretimi ve Metabolizması (25)

Kolekalsiferolun kendisi biyolojik olarak aktif değildir (1). Kolekalsiferol kanda DBP ile karaciğere taşınır. Karaciğerde C₂₅'te hidroksile edilerek kalsidiol yani 25(OH)D üretilir (1) ve yarılanma ömrü 2-3 haftadır (8). 25(OH)D, D vitamininin dolaşımdaki başlıca formudur (1). Serumdaki konsantrasyonu, D vitamini durumunun en güvenilir biyobelirteçlerinden biridir (1). Daha sonra böbreklerde 1-alfa-hidroksilasyon yoluyla yarılanma ömrü 4-6 saat olan ve en aktif formu olan kalsitriole (1,25(OH)₂D) dönüştürülmektedir (28). 1-alfa-hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) rol oynamaktadır. PTH, böbrek hücrelerine olan etkileriyle 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini uyararak D vitamini sentezini artırır. FGF23 ise 1,25(OH)₂D sentezini baskılar ve 24-hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürür (29). 1-alfa-hidroksilasyon ayrıca alveoler makrofajlar, osteoblastlar, lenf düğümleri, plasenta, kolon, meme ve keratinositler gibi böbrek dışı bölgelerde de gerçekleşir. Bu da 1,25(OH)₂D'nin olası otokrin-parakrin rolünü destekler (30) (31). (Şekil 2)

D vitamini metabolizmasındaki üç ana adım olan 25-hidroksilasyon, 1 α -hidroksilasyon ve 24-hidroksilasyonun tümü sitokrom P450 miks fonksiyonlu oksidazlar (CYP'ler) tarafından gerçekleştirilir (25). Bu enzimler ya endoplazmik retikulumda (ER) (örn. CYP2R1) ya da mitokondride (örn. CYP27A1, CYP27B1 ve CYP24A1) bulunur (25). ER enzimleri için elektron verici, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) bağımlı P450 redüktazdır. Mitokondriyal enzimler için elektron verici zincir ise ferredoksin ve ferredoksin redüktazdan oluşur. Bunlar belirli bir CYP için spesifik değildir, özgüllük CYP'nin içinde yatar (25). D vitamini metabolizmasında yer alan CYP'lerden sadece CYP2R1 ve CYP24A1 kristalize olmasına rağmen, bu enzimlerin bir dizi ortak yapısal özellik içermesi muhtemeldir (25). CYP2R1, CYP27A1 ve CYP2D25 dahil birçok CYP'ler, D vitamininin 25(OH)D₃'e dönüştürülmesinden sorumlu enzim adayları olarak kabul edilmiştir (32).



Şekil 2. D vitamininin karaciğer ve böbreklerdeki metabolizması (33)

2.1.4 D Vitamini Reseptörleri

D vitamini çekirdekli hücrelerde evrensel olarak ifade edilen bir D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla işlev görür (8). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, intrasellüler reseptör proteinleriyle non-kovalent bağ yapar. Bu steroid-reseptör kompleksi hedef hücrelerin nükleusunun DNA'sıyla birlikte bulunur ve gen transkripsiyonunu selektif tarzda hızlandırmaktadır (34).

VDR'ler; esas olarak bağırsak, kemik, böbrekte bulunmakla beraber, normal dokularda (beyin, prostat, akciğer, kolon, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde) ve kanser hücrelerinde de bulunmaktadır (35). Bu durum D vitamini eksikliğinin eşlik eden iskelet dışı etkilerini açıklayabilir (8).

2.2. D Vitamininin Etki Mekanizması

2.2.1 Kalsiyum Homeostazı ve İskelet Sistemine Etkileri

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin bilinen en belirgin etkilerinden biri, bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein calbindin sentezini artırmasıdır (36). Nitekim D vitamininin en önemli biyolojik rolü, kalsiyum homeostazını kolaylaştırarak enterosit farklılaşmasını ve bağırsaktan kalsiyum emilimini teşvik etmektir. Hipokalsemi anında iyonize kalsiyumun plazma düzeyi düşer ve bu durum, paratiroid bezindeki kalsiyum reseptörleri tarafından saptanır. Paratiroid bezinden salgılanan PTH, dolaşımdaki $25(\text{OH})\text{D}$ 'den daha fazla $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapmak için böbreklerde 1-alfa -hidroksilasyonu uyarmaktadır.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin artması bağırsaklar, kemikler ve böbreklerdeki kalsiyumun transportunu artırır ve ayrıca osteoblast ve osteoklast aktivitesini düzenler. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ osteoblastik ekspresyonu uyarır, bu da osteoklastları aktive eder ve böylece kemikten mineral rezorpsiyonunu artırır (37). Sonuç olarak; D vitamini ince barsaktan (duodenumdan) kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak, böbrekten kalsiyum kaybını azaltarak ve kemik rezorpsiyonunu arttırarak serum kalsiyum düzeyini belli bir aralıkta tutmaktadır.

Plazma kalsiyumu normale döndüğünde, PTH'nin salgılanması azalır (8). D vitamini ve kalsiyum homeostazının bu fizyolojik döngüsü, yeterli $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini ve plazma kalsiyum seviyesini korumak için dolaşımdaki $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin gerekli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, D vitamini eksikliği, dolaşımdaki yetersiz $25(\text{OH})\text{D}$ ile sonuçlanabilir. Bu da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini ve kalsiyum emilimini azaltarak PTH seviyelerini yükseltmektedir

(38). Bu yüzden uzmanların D vitaminini klinik olarak değerlendirmek için plazma 25(OH)D ve PTH düzeyine odaklanması mantıklıdır.

2.2.2. Diğer Etkileri

1,25(OH)₂D hücrel proliferasyonu ve anjiogenezisi inhibe ederken, diferansiyasyonu uyarmaktadır. D vitamini hedef hücrelerdeki intraselüler reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler. D vitaminine yanıt verecek elementlere sahip olan veya genom boyunca birçok genin kontrol edilmesi için dolaylı olarak etkilenen 200 ila 2000 gen olduğu tahmin edilmektedir (39).

D vitamini iyi bir immunomodülatördür fakat D vitamini aracılı immün modülasyonun kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. 1,25(OH)₂D ile karşılaşan lenfosit ve makrofajların antijen ekspresyonları, lizozim ve IL-1 yapımları ve fagositik aktiviteleri artarken IFN-gama, IL-2 yapımı inhibe olmaktadır. Ayrıca D vitamini IL-6 üretimi sağlayan T hücrelerini indükler ve açığa çıkan IL-6, Th1 hücrelerinin farklılaşmasını inhibe ederek enflamatuvar tepkisini azaltırken, Th2'yi indükler. D vitaminin immunomodülatör etkilerinde IL-6 üreten bu özel T hücrelerinin rol oynadığı düşünülmektedir (40). VDR, periferik mononükleer hücrelerde ve hem Th1 hem de Th2 hücrelerde eksprese edilmektedir. 1,25(OH)₂D, doğal bağışıklık sistemi için özellikle mikobakteri tüberkülozuna karşı önemli olduğu düşünülen bir antimikrobiyal peptid olan katelisidin ekspresyonunu artırmaktadır (40).

D vitamini, insülin yapımını artırırken, renin sentezini azaltmakta, ayrıca miyokardiyal kontraktiletiyi artırmaktadır (41).

2.3. D Vitamini Durumu

D vitamini durumunun ölçümü için altın standart, yüksek performanslı sıvı kromatografi tandem kütle spektrometresidir. Bu yöntem, D vitamini durumunu tanımlamak için tercih edilen metabolit olan serum 25(OH)D'yi ölçmek için kullanılır (42). Serumda D vitaminin en stabil ve fazla bulunan metaboliti olan 25(OH)D'nin 2-3 haftalık yarı ömrünün olması, D vitamini düzeyini belirlemede en uygun gösterge olmasına neden olmaktadır.

Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) gibi bir çok kurum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunurken, Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) düşme ve kırık riskini en aza

indirmek için 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunur. Pleiotropik etkileri için ise 25(OH) D'nin 30-50 ng/ml düzeyinde olması önerilir (4).

Kemik sağlığı üzerine ve kemik dışı yararlı etkileri nedeniyle Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), 25(OH)D düzeyinin; 20 ng/ml'nin üzerindeki düzeyi kemik sağlığı için yeterli, 30-50 ng/ml arasındaki düzeyi kemik dışı etkileri için yeterli, 10-20 ng/ml arasındaki düzeyi vitamin D yetmezliği, <10 ng/ml olmasını ise vitamin D eksikliği olarak kabul etmektedir (4).

2.3.1. D Vitamini İntoksikasyonu

25(OH)D düzeyi >100 ng/ml olan ve önemli miktarda kalsiyum tüketen kişilerde D vitamini toksisitesi riski artmıştır. 25(OH)D düzeyi >150 ng/ml olduğunda D vitamini intoksikasyonundan bahsedilir. (34)

Tedavide kullanılan kolekalsiferolün güvenlik üst sınırı 4000 IU/gün olarak önerilmektedir (43). Bu üst tolerans sınırı, 25(OH)D düzeyi analizlerine ve hiperkalsemi oluşma riskine dayanmaktadır (44) (45). 95 µg/gün (3800 IU/gün) kronik doz, sağlıklı erişkinlerde hiperkalsemiye neden olan en düşük doz olarak kabul edilmiştir. Gerçekten de, 3 ay boyunca 95 µg/gün tüketen altı denekte yüksek serum kalsiyumu bulunmuştur (46).

D vitamini doz aşımının en yaygın nedeni ekzojendir, yani aşırı alımdır. UV-β uyarımlı sentezden D vitamini zehirlenmesi mümkün değildir. Bunun nedeni, UV-β 'ye uzun süre maruz kalmanın, pre-kalsiferolün her ikisi de biyolojik olarak inaktif olan lumisterol₃ ve tachysterol₃'e izomerleşmesine veya tekrar 7-DHC'ye dönüşmesine neden olmasıdır (47). Endojen D vitamini doz aşımı, sarkoidoz veya diğer granülomatozlarda karşılaşılan, anormal makrofajlarda 1-alfa hidroksilasyon yoluyla aktif metabolit olan kalsitriolün endojen aşırı üretiminden veya hızlı yağ kütlesi kaybı durumunda yağ dokusu deposundan D vitamini salınımından kaynaklanabilir (48).

Aktif D vitamini metabolitleri bulunmadan önce hipoparatiroidizm tedavisinde yüksek dozlar verilirdi. Günümüzde, D vitamininin farmakolojik dozlarının iatrojenik uygulanmasına bağlı D vitamini fazlalığı, hiperkalseminin nadir bir nedenidir. D vitamini fazlalığı, artan bağırsak kalsiyum emilimi ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir (44) (48).

2.4. D Vitamini Eksikliği

D vitaminin ana kaynağı güneş ışını olduğundan D vitamini eksikliğinin ana nedeni güneşten yeterince yararlanamamadır. D Vitamini eksikliğine neden olabilecek diğer risk faktörleri Tablo 1 'de özetlenmiştir.

Tablo 1. D vitamini eksikliği risk faktörleri (8)

D Vitamini Eksikliği Risk Faktörleri

Ciltten yetersiz D vitamini sentezi
Koyu ten Yaş (bebekler, ergenler ve yaşlılar) Obezite Ultraviyole-B maruziyetinin fiziksel olarak engellenmesi (kıyafet, güneş koruyucu kullanımı gibi) Coğrafi faktörler (daha yüksek enlem, kış mevsimi, daha düşük rakım gibi)
Diyetle yetersiz D vitamini alımı
Dengesiz beslenme Vejetaryenler, yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza, bulimia nervoza gibi) Malabsorpsiyon sendromları Bağırsak emilim bozukluğu (Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, Ülseratif kolit gibi) Pankreas yetmezliği (Kistik fibrozis) Kolestaz sendromu (Biliyer atrezi) Bağırsak rezeksiyonunu takiben (Kısa bağırsak sendromu)
Perinatal faktörler
Hamilelik sırasında annede D vitamini eksikliği Prematürite Altı aylıktan sonra sadece anne sütü ile beslenme
Genetik veya endokrin bozukluklar
Kronik karaciğer/böbrek hastalıkları Hipertiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, diabetes mellitus Hereditör D vitamini direnci
İlaçlar
Antikonvülsanlar (Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, topiramet) İnsan immün yetmezlik virüsünün tedavisi için kullanılan antiretroviral ajanlar Antifungal ajanlar (Ketokonazol) Glukokortikoidler

2.4.1. D vitamini Eksikliği Sıklığı

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Literatüre bakıldığında D vitamini düzeyi ülkeler arasında, hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde değişkenlik göstermektedir. Literatür incelendiğinde, ülkemizde de D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu görülmektedir (49). D vitamini eksikliği çok sık görülmesine

rağmen toplum taraması önerilmemektedir. Sadece yüksek riskli kişilerde 25(OH)D düzeyi ölçülmesi önerilir. Gebelerde de rutin ölçüm önerilmemektedir (34).

2.5. D vitamini Eksikliği Klinik Bulguları ve İlişkili Hastalıklar

Klinik bulgular D vitamini eksikliğinin derecesine ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serumda bakılan kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP) düzeyi bu hastalarda normaldir. D vitamini eksikliği sonuçları klasik ve klasik olmayan olarak sınıflandırılabilir. Klasik olarak, D vitamini eksikliği kemiğin bütünlüğünü ve işlevini etkileyen iskelet sistemi hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir; buna çocuklarda raşitizm ve yetişkinlerde osteomalazi ve osteoporoz dahil edilebilir (50).

Kemik yapısının dışında kalsiyum ve fosfat homeostazı, hücre sinyal iletimi, nörotransmisyon ve kas fonksiyonu gibi çeşitli rollere sahiptir (51). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, iskelet sistemi dışındaki klasik olmayan sonuçlara yönelmiştir. D vitamini eksikliğinin potansiyel sonuçları arasında kolon, meme ve prostat gibi bazı kanser risklerinde artış, romatoid artrit, multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve tip 1 diyabet gibi otoimmün durumlar, bulaşıcı hastalıklar, nörolojik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalık risklerinde artış yer almaktadır (18) (50) (52).

2.5.1. Kemik Sağlığı

Şiddetli D vitamini eksikliği, bebeklerde veya çocuklarda raşitizme ve yetişkinlerde osteomalaziye neden olabilir, ancak bunlar çoğu gelişmiş ülkede yaygın olmayan hastalıklardır. Bununla birlikte, subklinik D vitamini eksikliği daha yaygındır ve daha yüksek oranda osteoporoz, düşme veya kırık insidansı ile ilişkili olabilmektedir (8). Bakımında yaşayan ambule yaşlı bireylerde yapılan birkaç randomize plasebo kontrollü çalışma, kalsiyum içeren veya içermeyen D vitamininin kalça ve/veya vertebra dışı kırık insidansını %20 ila %30 oranında azalttığını göstermiştir (53).

Kemik mineral birikimi gebelikte, özellikle üçüncü trimesterde başlar (54). Kemik kütlesi doğumdan yetişkinliğe kadar yaklaşık 40 kat artar ve doruk kemik kütlesinin %90'ına yaşamın ikinci on yılının sonunda ulaşılır (55). Çocukluk ve ergenlik çağı, kemik mineral yoğunluğu için kritik dönemlerdir (56). Çocukluk çağı hastalığı olan raşitizm, el, ayak bilekleri ve kıkırdak eklem birleşim bölgelerinde genişleme, bacaklar ve göğüs kafesinde deformite gelişimi ile kendini göstermektedir. Bacaklarda ağrı, ayağa kalkma ve yürümede gecikme, sık sık düşme ve büyüme geriliği diğer belirtiler olabilmektedir. Raşitizimli

çocuklarda serum 25(OH)D düzeyi genellikle 5 ng/ml'nin altındadır (57). 2010 yılında yapılan bir halk sağlığı değerlendirmesinde, sağlıklı çocuklara kalsiyum takviyesinin kırık insidansını önemli ölçüde azaltmadığı sonucuna varılmıştır (58). Önerilen kalsiyum alımını karşılayan sağlıklı ve dengeli bir diyet, rutin kalsiyum takviyelerinden daha üstündür (56) (58). Bununla birlikte, doğal diyetle D vitamini kaynaklarının kısıtlı olması ve çoğu çocuk ve ergende yetersiz güneş ışığı maruziyeti nedeniyle D vitamini takviyesi gerekli olmaktadır (8) (Tablo 1).

Osteomalazide ise, organik kemik yapının mineralizasyonunda yetersizlik mevcuttur. Artrit ve fibromiyalji ile karışabilen kemik ağrısı, proksimal kas güçsüzlüğü ile karakteristiktir. Biyokimyasal incelemede serum ALP ve PTH düzeylerinde artış, düşük kalsiyum, fosfor ve 25(OH)D düzeyleri tespit edilebilir (59).

2.5.2. Kas Fonksiyonu

Şiddetli D vitamini eksikliği kas zayıflığı ve güçsüzlüğü, yürüme dengesizliği ile karakterize reversibl bir miyopatiye neden olur. Bu miyopatinin etiyolojisi çok faktörlüdür ve sekonder hiperparatiroidizm, hipokalsemi, hipofosfatemi ve kalsitriol eksikliğine atfedilebilir (60). D vitamini eksikliği ile miyopati arasındaki doğrudan ilişki, iskelet kasında VDR'nin bulunmasıyla vurgulanmıştır (60). Yüksek 25(OH)D konsantrasyonları (> 16 ng/mL), 60 yaş ve üzerindeki aktif ve inaktif ambule yaşlı hastalarda daha iyi alt ekstremite kas fonksiyonu ile ilişkilidir (61). Ayrıca D vitamini postural ve dinamik dengeyi geliştirir (62). 2004 yılında yapılan bir meta-analiz, D vitamini takviyesinin tek başına kalsiyum veya plasebo ile karşılaştırıldığında, hem ayaktan hem de bakımevindeki yaşlı deneklerde düşme riskini önemli ölçüde (% 22) azalttığını bulmuştur (62). Günlük 800-1000 IU dozunda D vitamini desteğinin uygulandığı 3 çalışmanın yapılan meta-analizinde, kas gücü ve dengede anlamlı ölçüde düzelme bildirilmiştir (63).

2.5.3. Bağışıklık Sistemi

Daha önce bahsedildiği gibi VDR'ler, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık üzerinde bilinen doğrudan etkileri olan, antijen sunan hücreler dahil olmak üzere vücudun her yerinde mevcuttur. Yapılan araştırmalar, D vitamininin bağışıklık sisteminin işleyişini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, D vitamini eksikliğinin bağışıklık sisteminin zayıflaması nedeniyle bazı hastalıkları alevlendirmesi ve otoimmün hastalık riskini artırması beklenmektedir.

Tüberküloz (TB): D vitamini eksikliği ile TB arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir. 2008 yılında UV- β radyasyonunun TB tedavisi üzerinde yararlı etkileri olduğu bildirildi (64). Bununla birlikte, Martineau ve ark. D vitamini takviyesinin klinik sonuçlarda önemli bir iyileşme göstermediği sonucuna vardı (65).

Solunum yolu enfeksiyonları: Camargo tarafından yapılan prospektif bir çalışma, kordon kanı 25(OH)D düzeyi ile 3 aylıkken üst solunum yolu enfeksiyonu ve 15 aylıkken hırıltılı solunum geliştirme riski arasında ters bir ilişki bulmuştur (66).

Yapılan bir çalışmada 25(OH)D < 20 ng/mL ile doğan yenidoğanlarda, 25(OH)D > 30 ng/mL ile doğanlarla karşılaştırıldığında 1 yaşında respiratuvar sinsityal virüsle ilişkili bronşiolit riski altı kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. (67).

2017'de 25 çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, D vitamini takviyesinin özellikle şiddetli D vitamini eksikliği olan (<10 ng/mL) hastalarda daha belirgin olmak üzere akut solunum yolu enfeksiyonu insidansını azalttığını göstermiştir (68).

Astım: Kesitsel bir çalışma, astım ve sağlıklı gruplar arasında 25(OH)D seviyesini incelemiş ve D vitamini konsantrasyonunun zorlu ekspirasyon hacmi/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) oranı ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu da daha düşük 25(OH)D seviyesinin astımla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu anlamına gelmektedir (69).

Atopik dermatit (AD): Kim tarafından yapılan bir meta-analiz, AD'li hastalarda serum 25(OH)D seviyesinin daha düşük olduğunu göstermiştir (70). Küçük bir randomize klinik çalışma, kış mevsimi ile ilişkili AD'li çocuklarda D vitamini takviyesinin yararlı etkilerini de bulmuştur (71). Aksine, 2012'deki başka bir sistematik incelemede D vitamini müdahalesinden sonra klinik sonuçlarda (kaşıntı, uyku kaybı, alevlenme sayısı veya daha fazla tedavi ihtiyacı dahil) önemli bir fayda göstermediği görülmüştür (72).

D vitamininin multipl skleroz (MS), romatoid artrit (RA), inflamatuvar barsak hastalığı ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar üzerindeki iyileştirici etkisi deney hayvanı ile oluşturulmuş hastalık modellerinde gösterilmiştir (73). İnsanlarda yapılan büyük bir prospektif kohort çalışmasında, daha yüksek D vitamini alımı daha düşük RA insidansı ile ilişkilendirilmiştir (74). Bununla birlikte, 22 yıla kadar takip edilen 186.389 kadınla yapılan Nurses' Health Study isimli çalışmada D vitamini alımı ile SLE veya RA gelişme riskinin azalması arasında ilişki bulunmamıştır (75). D vitamini alımı, daha düşük MS gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Prospektif yapılan bir vaka kontrol çalışmasında,

25(OH)D seviyeleri 41 ng/mL'den yüksek olan bireylerde önemli ölçüde daha düşük MS insidansı bulunmuştur (OR = 0.38) (76).

2.5.4. Diyabetes Mellitus

D vitamini eksikliği, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus riskini artırmaktadır (77). İn vivo çalışmalar, D vitamini eksikliğinin pankreatik β hücrelerinden insülin üretiminin azalmasına yol açarak bozulmuş glukoz toleransına yol açtığını göstermektedir (53). Yapılan bir çalışmada, düşük D vitamini durumu ile yüksek açlık glukoz düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (78). Çocuklarda yapılan vaka kontrol çalışmalarında, D vitamini takviyesinin yaşamın ilerleyen dönemlerinde tip 1 diyabet gelişimine karşı koruyucu olduğu görülmüştür (34). Ek olarak, birkaç vaka kontrol çalışması, D vitamini takviyesinin yetişkinlerde insülin duyarlılığını iyileştirdiğini göstermiştir (77).

2.5.5. Kardiyovasküler Hastalık Ve Hipertansiyon

Düşük 25(OH)D konsantrasyonları, hipertansiyon da dahil olmak üzere artmış metabolik sendrom riski ile ilişkilendirilmiştir (79) (80). D vitamini seviyelerinin düzeltilmesi, sistolik kan basıncını azaltabilir ve böylece kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir (81). Kalsiyumun tek başına kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerindeki rolünü inceleyen çalışmalar, inme ve koroner kalp hastalığı olaylarının azalmasına yönelik bir eğilim göstermiştir. Bununla birlikte, yapılan tüm çalışmalar diyetle kalsiyum alımını hatırlama yanlılığı nedeni ile sınırlı bir yöntem olan gıda hatırlama anketlerine dayanarak değerlendirmektedir (53). Bugüne kadar bu konuyu inceleyen tek randomize kontrollü çalışma olan WHI, kalsiyum+D vitamini ile plaseboyu karşılaştırırken kardiyovasküler veya serebrovasküler riskte hiçbir fark bulmamıştır. Ancak bu çalışmada, %59 gibi düşük bir uyum limitasyonu ile birlikte çalışmada düşük D vitamini dozları (günlük 400 IU) kullanılmıştır (82). Yapılan bir meta-analiz, 18 randomize kontrollü çalışmada tüm nedenlere bağlı ölümler üzerinde D vitamininin etkisini değerlendirmiş ve günlük ortalama 528 IU D vitamini dozuna randomize edilen deneklerde %7 oranında göreceli risk azalması bulmuştur (83).

2.5.6. Kanser

VDR ve 1-a-hidroksilaz, diğer dokuların yanı sıra normal ve malign meme, kolon, prostat ve pankreas dokusunda ekspres edilir. Çok sayıda in vivo ve in vitro çalışma, 1,25(OH)₂D veya 1,25(OH)₂D analogları ile takviyenin bu malign hücrelerin

proliferasyonlarını azalttığını, D vitamini eksikliğinin ise proliferasyonunu arttırdığını göstermiştir (84).

D vitamininin antineoplastik etkisi hücre döngüsü genlerinin inhibisyonunun, apopitozun indüklenmesinin, tümör invazivliği ve anjiyogenezindeki azalmasının bir sonucudur. 25(OH)D veya 1,25(OH)₂D varlığında, kolon kanseri hücre kültürleri proliferasyonunda önemli oranda azalma olmaktadır (84). D vitamininin antiproliferatif etkisinin, 25(OH)D'nin lokal 1-a-hidroksilaz yoluyla aktif formuna dönüşerek otokrin ve parakrin tarzda meydana geldiği varsayılmaktadır (34). Böbrek dışı dokularda antiproliferatif aktiviteye sahip olması için dolaşımdaki optimal 25(OH)D seviyesi bilinmemektedir, ancak iskelet sağlığı için gerekli seviyelerden daha yüksek olduğu düşünülmektedir (53).

Kalsiyum, kalsiyum+D vitamini ve plasebo gruplarına ayrılarak 1179 postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir araştırmada, 4,1 yıllık takipten sonra kalsiyum+D vitamini ile tedavi edilen grupta tüm kanser insidansında önemli bir azalma kaydedilmiştir (85). Bu çalışmada WHI çalışmasına göre daha yüksek miktarlarda günlük D vitamini kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar, kolon kanserinin D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Serum 25(OH)D konsantrasyonunda her 4 ng/ml (10 nmol/L) artışın, kolorektal kanser riskini %6 azalttığı bildirilmiştir (86).

2.6. D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi ve Önlenmesi

D vitamini düzeyinin <20 ng/ml olması tedavi gerektirir. 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme olarak 6-8 hafta boyunca haftada bir kez 50 000 IU vitamin D verildikten sonra, günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir. 25(OH)D düzeyi >20 ng/ml olup, 30 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur, idame doz ile (1500-2000 IU vitamin D) tedaviye başlanmalıdır. Tedavide hedef, serum 25(OH)D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide kolekalsiferol (D₃) kullanımı tercih edilmelidir (4).

Kolekalsiferol suprafizyolojik dozlarda verildiğinde ergokalsiferole kıyasla 25(OH)D düzeylerini yükseltmede daha etkili olduğu bildirilmiştir (87). Daha da önemlisi, ilerleyen yaşla birlikte ciltte D vitamini üretimi azalır ve yaşlı popülasyonlar diyetle alınan D vitaminine daha bağımlı hale getirir. Ortalama yaşlı bireylerde, 25(OH)D'nin optimal serum seviyelerine ulaşmak için diyetle daha yüksek D vitamini alımı gerekmektedir. Çoğu diyetle alınan D vitamini kaynağı, günlük gereksinimleri karşılamak için yeterli miktarda D vitamini içermez. Yüksek miktarda D₃ vitamini içerdiği düşünülen yiyecekler arasında takviye edilerek

güçlendirilmiş süt ve somon, uskumru ve lüfer gibi yağlı balıklar bulunur (34). Değiştirilemeyen risk faktörleri olan kişilere; kuzey ülkelerinde yaşayanlar, kapalı ortamda çalışanlar için hayat boyu kış aylarında D vitamini takviyesi yapılmalıdır (88).

D vitamininin kırık riskini önlemedeki etkinliğini gösteren çalışmaların çoğunda, D vitamini eksikliği olan popülasyonlarda en az 800 IU kolekalsiferol kullanılmıştır. Ergokalsiferolün de kırıkları önlemede etkili olması muhtemel olsa da kanıtlar sınırlıdır. Ayrıca 25(OH)D seviyeleri en az 32 ng/mL'nin üzerinde tutulmalıdır.

2.6.1 D Vitamini Günlük Gereksinimi

2010 yılında, Amerikan Tıp Enstitüsü (The Institute of Medicine, IOM) komitesi kalsiyum ve D vitamini için günlük diyetle alım gereksinimlerini belirlerken yalnızca minimum güneş maruziyetini varsaymıştır (Tablo 2). Alımın üst sınırları, D vitamininin toksik veya yan etkiler açısından riskli olabileceği düzeyi gösterir. 19-70 yaş arası Amerikan Tıp Enstitüsünün kemikleri korumak için minimum günlük D vitamini (kolekalsiferol) önerisi 600 IU, 71 yaş ve üstü için 800 IU'dir (89).

TEMĐ Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından 19-70 yaş arasındaki erişkinlerin kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir. 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş ve üzerindekilerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir. Günlük ihtiyacın karşılanması için gıda ve güneşe maruz kalmanın yanında D vitamini takviyesi gerekmektedir (4).

Tablo 2. Amerikan Tıp Enstitüsü (The Institute of Medicine, IOM) tarafından kalsiyum ve D vitamini için diyet referans alımı (89)

Yaş grupları	Kalsiyum		Vitamin D	
	Diyet ile önerilen (mg/gün)	Üst sınır (mg/ gün)	Diyet ile önerilen (IU/ gün)	Üst sınır (IU/ gün)
0-6 ay	200	1000	400	1000
6-12 ay	260	1500	400	1500
1-3 yaş	700	2500	600	2500
4-8 yaş	1000	2500	600	3000
9-18 yaş	1300	3000	600	4000
19-50 yaş	1000	2500	600	4000
51-70 yaş (erkekler)	1000	2000	600	4000
51-70 yaş (kadınlar)	1200	2000	600	4000
>70 yaş	1200	2000	800	4000
14-18 yaş (gebelik/laktasyon)	1300	3000	600	4000
19-50 yaş (gebelik/laktasyon)	1000	2500	600	4000

2.7. Osteomalazi

Osteomalazi, iskelette mineralize olmamış matriks veya osteoid birikmesine yol açan mineralizasyonun bozulması ile karakterize bir kemik hastalığıdır (90). Raşitizm veya rikets büyümekte olan kemik dokusundaki (epifizler kapanmadan önce) mineralizasyon bozukluğu olarak tanımlanır ve her zaman büyüyen çocuklarda görülür (91). Osteomalazi ise önceden oluşturulmuş osteoidin kusurlu mineralizasyonundan kaynaklandığından hem yetişkinlerde hem de çocuklarda raşitizm ile birlikte görülebilir (91).

Osteomalazinin ilk tanımı, osteoporoz, osteitis fibroza ve diğer juvenil kemik hastalıkları (osteogenesis imperfekta, kemik displazisi, akondroplazi) ile ilgili olarak raşitizm ve osteomalazinin ayırt edici özelliklerine işaret eden Gustav Pommer tarafından tam bir histolojik tanımla birlikte 1885 yılına dayanmaktadır (92). On yıl sonra Roentgen, X ışınlarını kullanarak raşitizm ve osteomalazinin kendine özgü özelliklerini ortaya çıkarmıştır (92) (93).

Günümüzde gelişmiş ülkelerde, büyüme çağındaki raşitizme bağlı kemik değişiklikleri nadiren gözlemlenmektedir ve çoğunlukla nadir, genetik olarak belirlenmiş hastalıklar bağlamında teşhis edilmektedir. Osteomalazi ise yaygın, genellikle hafife alınan bir durumdur ve etkilenen bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (94).

İskelet mineralizasyonu, hidroksiapatit kristallerinin uygun bir pH ortamında, spesifik 3 boyutlu yapıda kemik matrisinde birikmesi ve korunmasıyla sonuçlanan olaylar serisini ifade eder (95) (96). Biyomineralizasyon işlemi, zorlu kuvvetlere direnmek ve kas-iskelet aparatını bir manivela sistemine dönüştürmek için kemik yapısının karmaşıklığına uygun sertliği verir (97). Sıklıkla “yumuşak kemik hastalığı” olarak adlandırılan osteomalazi, çeşitli nedenlerle ortaya çıkan yetersiz mineralizasyonun histolojik ve klinik bir sonucudur (94).

Osteomalazi, bozulmuş mineralizasyon ile karakterize bir kemik metabolizması hastalığı iken, osteoporoz kemik kütlelerinde azalma ve kemiğin mikro mimarisinin değişmesiyle kırılabilir kemiklere yol açan sistemik bir iskelet hastalığıdır. Her iki durum da değişen kemik miktarı ve kalitesi ile karakterize edilir ve kemik gücünün azalmasına neden olarak kırılmalarını kolaylaştırabilir. Her ikisi tek bir hastada görüldüğünde, kemik kırılabilirliği riskinde bağımsız olarak birleşirler (98).

20. yüzyılın başında, D vitamininin karakterizasyonu ve mineral metabolizmasındaki rolü ile birlikte, raşitizm ve osteomalazi klasik olarak D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiş ve D vitamini takviyesi ile tedavi edilmiştir (92) (93). D vitamininden bağımsız

raşitizm/osteomalazi formlarının keşfedilmesiyle birlikte, mineralizasyon bozukluklarının tamamının D vitamini yetersizliğiyle bağlantılı olmadığı artık açıktır.

2.7.1. Bozulmuş Mineralizasyonun Fizyopatolojisi ve Mineralizasyon Bozukluklarının Sınıflandırması

Organize hidroksiapatit kristallerinin kemik matriksinde birikmesi biyomineralizasyonun anahtar olayıdır. Bu dinamik süreç, çözünür parakrin ve endokrin faktörler, osteoblastlar tarafından biriktirilen yeterli miktarda matris, enzimler, substratların mevcudiyeti ve düşük konsantrasyonda mineralizasyon inhibitörleri tarafından düzenlenmektedir (96).

Bağırsakta kalsiyum ve fosfat gibi substratlar, böbrekte 1-alfa hidroksilazın uyarılmasıyla PTH tarafından üretilen yeterli aktif D vitamini yani $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tarafından aktif olarak emilir ve bu olay mineralizasyon sürecini optimize etmek için ön hazırlık niteliğindedir (97). Bu hormonlar ve metabolitler, fizyolojik veya patolojik uyaranlara yanıt olarak mineral homeostazını restore etmek için kompleks bir ağda birbirlerine bağlanırlar ve birbirlerine karşıt olarak düzenlenirler. Kalsiyum ve/veya fosfat eksikliği, mineralizasyon inhibitörlerinin fazlalığı veya hormonal fazlalık/defekt değişen mineralizasyona yol açabilir (99). Uzun süreli ve şiddetli D vitamini eksikliği hem kalsiyum hem de fosfat yetersizliğine yol açar. Diğer kalsiyum ve fosfat eksiklikleri, kısmen D vitaminine bağlı olabilen kronik malabsorpsiyon hastalıkları (çölyak ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi veya rezektif bariatrik cerrahinin orta ve uzun vadeli sonucu) veya kronik karaciğer ve böbrek hastalıklarından kaynaklanabilmektedir (96) (100) (101). Antiepileptikler ve glukokortikoidler gibi bazı ilaçlar D vitamini metabolizmasını bozabilir ve bazı durumlarda kalsiyum emiliminde azalmaya ve renal kayıplarda artışa neden olarak hipomineralizasyona katkıda bulunabilmektedir.

Osteomalazi, normal dozlarda D vitamini metabolitleri ile tedaviye verilen cevaba göre 'D vitaminine bağımlı' veya 'D vitaminine dirençli' osteomalazi olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Osteomalazinin sınıflandırılması (97)

Osteomalazinin D vitamini metabolitleri ile tedaviye verilen cevaba göre sınıflandırılması
D Vitamini Duyarlı Osteomalazi
D vitamini eksikliği
Malabsorpsiyon sendromları (örn. çölyak hastalığı, bariatrik cerrahi)
Yetersiz beslenme (örneğin, dengesiz vegan beslenme)
Kronik karaciğer hastalıkları
Kronik böbrek hastalıkları
D vitamini metabolizmasına müdahale eden ilaçlar
D vitamini bağımlı raşitizm
VDDR1A
VDDR1B
D Vitamini Dirençli Osteomalazi
D vitamini bağımlı raşitizm
VDDR2A
VDDR2B
Hipofosfatemik bozukluklar
FGF23 ilişkili
Renal tübüler disfonksiyon (Fanconi sendromu)
Alkol kötüye kullanımı
Bozulmuş mineralizasyona bağlı enzim aktivitesi
Mineralizasyon sürecine müdahale eden ilaçlar
Metale kronik maruz kalma/zehirlenme
Hipofosfatazya

2.7.2. Klinik ve Radyolojik Belirtiler

Osteomalazide klinik bulgular hastalığın şiddeti ve başlangıç süresine göre değişiklik göstermektedir. Hafif/erken hastalıkta belirti ve semptomlar belirsiz ve nonspesifik olabilir. Aşık osteomalazi ise genellikle belirgin kas-iskelet belirtileri ile semptomatiktir.

Osteomalazinin ‘kemik dokusunun yumuşaması’ şeklindeki klasik tanımı biraz yanıltıcıdır, çünkü bu tanımdan çıkarılabilecek kemik deformiteleri, birkaç özel durum dışında osteomalazik bir iskeletin tipik özelliği değildir. Genellikle büyüyen bir bireyde uygun şekilde tedavi edilmeyen raşitizmin sonucunu temsil eder. Raşitizme bağlı kemik deformiteleri görülüyorsa (çarpık bacaklar, frontal şişlik, göğüs düzensizlikleri ve boy kısalığı

ile birlikte bacakları düzeltmek için çok sayıda osteotomi öyküsü), tanı doğuştan/erken başlangıçlı bozukluklara yönelik olmalıdır. Bu bireyler, dizlerde ve kalçalarda değişen aksiyal dizilimden kaynaklanan osteoartritik lezyonlar geliştirmeye eğilimli olabilirler. Bu hastalarda güvercin göğsü ile göğüs kafesinde deformite ve boy kısalmasına bağlı olarak artmış spinal eğrilik görülebilir (94).

Bu son durumda etkilenen hastalar, sıklıkla anti-enflamatuar ilaçların aşırı ve/veya kötüye kullanılmasına yol açabilecek genel kemik ağrısı ve hassasiyeti ile başvurabilir. Osteomalazideki yaygın kemik ağrısı, periferik nosiseptörleri ortaya çıkaran periosteumdaki mineralize olmayan matriksin hidrasyonundan kaynaklanır. Ağrı istirahatte de mevcuttur, ancak ağırlık taşıma ve ayakta durma ile daha da kötüleşir. İskelet hassasiyeti sternum, anterior tibia, bilekler ve kaburgalar gibi yüzeysel kemikler üzerine baskı uygulayarak ağrı uyandırma durumunu ifade eder. Romatolojik bozukluklarla (polimiyalji, fibromiyalji ve ankilozan spondilit) de ilişkili olabilen bu belirti ve semptomların özgül olmaması tanıyı ve uygun tedaviyi önemli ölçüde geciktirebilir (94) (97) (92).

Mineralize olmayan kemik daha kırılabilir olduğundan, psödofraktür olarak da adlandırılan spontan kortikal kemik çatlakları meydana gelebilir. Sistemik bir hastalığın klinik sonucu olduklarından, psödofraktürler (ayrıca Milkman çizgileri, Looser zonları veya yetersizlik/stres kırıkları olarak da anılır) radyolüsent, transvers bantlar olarak görünür. Psödofraktürler daha çok ana yük taşıyan kemiklerde proksimal ve diyafizel femur (subtrokanterik bölge), pelvis ve metatarsallarda görülürler, sistemik bir hastalığın ifadesi oldukları için zaman içinde asenkron olarak oluşabilirler bile genellikle simetrik ve iki taraflıdır. Bu lezyonlardan önce lokalize kemik ağrısı olabilir. Bu sebeplerden dolayı, psödofraktür teşhis edilip tanımlandıktan sonra kontralateral kemiğinde incelenmesi tavsiye edilir (97).

Psödofraktürlerin yanı sıra sternum ve kaburgalar gibi yassı kemiklerde düşük enerjili travma kırıkları meydana gelebilir ve bu yetişkin iskeletinde osteomalazinin tipik bir belirtisini oluşturur. Kostokondral bileşkelerde ön kaburga uçlarının genişlemesiyle tipik bir raşitizm belirtisi olan raşitik tesbih, tümör kaynaklı osteomalazili erişkinlerde de görülebilir. Osteoporozla ilişkili klasik frajilite kırıklarından ayırt edilen osteomalazik vertebralar; vertebra gövdesinde görülen özellikle düzgün bikonkav deformite, vertebra radyografisinde genellikle 'morina balığı vertebra' olarak adlandırılmaktadır. Osteomalazik vertebraların üst ve alt kenarları simetrik olarak deforme olmuştur. Hastalığın metabolik doğası göz önüne

alındığında, bitişik vertebralar da genellikle benzer anormal bikonkav şekil göstermektedir (102). Tersine, osteoporotik vertebral kırıklar aynı hastada birden fazla olsa bile, şekil bozukluğu açısından heterojendir. Bu nedenle, komşu vertebralar arasındaki öz-benzerliğin kaybı, spesifik bir radyolojik işarettir. Ayrıca, sıklıkla kortikal devamsızlıklar ve vertebraya çizgili bir görünüm veren vertikal trabekülasyonlar mevcuttur (103).

Bir zamanlar ‘osteomalazik miyopati’ olarak adlandırılan iskelet kası tutulumu, esas olarak omuz ve pelvik kuşağı içeren, yürümeyi engelleyen, bunun sonucunda paytak paytak yürüme ve/veya oturma pozisyonundan ayağa kalkmada bozulma olan, orta ila şiddetli bir proksimal kas zayıflığı ile karakterize edilir (104). Osteomalazide, hızlı kasılan tip II liflerinin sayısında ve çapında azalma olduğu gösterilmiştir (104).

Osteomalazi metabolik bir durum olduğundan, teknesyum-99m ile işaretlenmiş difosfonat molekülleri ile yapılan kemik sintigrafisi anormal osteoblast aktivitesini ve/veya yeni/başlangıçta olan psödofraktürleri yansıtarak birçok alanı ortaya çıkarabilir (105). Bu bakımdan, fizik muayenede ve/veya röntgenlerde gözlemlenen kemiksi değişiklikler, artan tutulum ile görülebilir. Bu anormallikler, uygun remineralizasyon tedavisi ve kemik metabolizmasının normalleştirilmesi ile ortadan kalkabilir (97).

Diş durumu her zaman kontrol edilmelidir. Osteomalazi kendi başına diş kusurlarının gelişimi ile ilişkili olmasa da birden fazla boşluk öyküsü, erken diş kaybı veya spontan avulsiyonlar, dentinal değişiklikler doğuştan/genetik olarak belirlenmiş bir bozukluğu (hipofosfatemik raşitizm/osteomalazi, hipofosfazya) düşündürülebilir (106).

2.7.3. Biyokimyasal Özellikler ve Ayırıcı Tanı

Osteomalazinin labaratuvar bulguları etiyolojisine bağlı olmakla birlikte genel olarak D vitamini eksikliğine eşlik eden kalsiyum ve fosfor düzeylerinde düşme veya alt sınıra yakın olması, ALP düzeylerinde artma ile karakterizedir. Gastrointestinal sistemin hastalıklarına bağlı etiyolojilerde ise ek labaratuvar değişiklikleri görülebilmektedir. Çölyak hastalığında emilim bozukluğuna bağlı demir eksikliğinin görüldüğü hipokrom mikrositer anemi eşlik edebilir. D vitamini eksikliği olmayan hastalarda osteomalazinin diğer nedenleri düşünülmelidir (107).

Osteomalazinin özellikle osteoporozdan ayrımı önemlidir. Osteoporozda kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, D vitamini metabolitlerinin seviyeleri normaldir. Osteomalazide ise

hipokalsemi, hipofosfatemi, artmış ALP ve PTH düzeyleri ve düşük D vitamini düzeyi görülmektedir. (108)

Osteomalazi tanısı kemik biyopsisi ile konmuş 17 hastanın plazmasından yapılan incelemelerde; %94'ünde ALP yükselmiştir, %41'inde PTH artmıştır, %29'unda kalsidiol düşüktür, %47'sinde kalsiyum veya fosfor düşük bulunmuştur (109).

2.7.4. Önleme ve Tedavi

Osteomalazide etiyoloji belirlendikten sonra, spesifik tedavi başlatılmalıdır (97). D vitamini eksikliği, osteomalazinin ana nedeni olduğundan veya gelişimine katkıda bulunduğundan, yeterli miktarda biyolojik olarak inaktif D vitamini analogları (örn., kolekalsiferol veya D3 vitamini veya kalsifediol) takviyesi kalsiyum ve fosfat homeostazını düzenler, sekonder hiperparatiroidizmi düzeltir ve uygulanan doza bağlı olarak nispeten hızlıca radyografik ve histolojik anormallikleri en azından kısmen normale döndürür (92). Uluslararası toplumlar arasında raşitizm/osteomalaziye önlemek için her yaşta 10 ng/ml'den düşük serum 25(OH)D değerlerinden kaçınılması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği olsa da, tedavi sırasında elde edilmesi istenen minimum 25(OH)D konsantrasyonu konusunda anlaşmazlık vardır (110) (111) (112). Buna göre, önerilen D vitamini alımı farklı kılavuzlara göre değişir (800-1000 IU ila daha yüksek dozlar). Global bir fikir birliğine göre, nutrisyonel raşitizmin (ve osteomalazinin) önlenmesi ve tedavisi için kolekalsiferol yükleme dozunda uygulanabilir, ardından uzun vadede günlük, haftalık veya aylık dozlarda bir idame rejimi uygulanabilir. Kolekalsiferolün oral uygulaması, sadece malabsorpsiyon sendromu vakalarında tavsiye edilmesi gereken parenteral uygulamaya göre daha iyi biyoyararlanım nedeniyle her zaman tercih edilmelidir. Osteomalazi osteoporoz ile ilişkili olduğunda, mineralizasyon defektinin düzeltilmesi antiresorptif tedaviden önce gelmelidir. Bu açıdan, osteomalazik durumun kısa sürede düzeltilmesi gerekiyorsa, serum 25(OH)D'nin (kemik hastalığı olan kişiler için çoğu kılavuza göre >30 ng/mL) hedeflenen düzeylerine ulaşmak açısından, kolekalsiferolden daha güçlü ve osteomalazi tedavisinde onaylanmış kalsidiol iyi bir seçenektir (97) (111) (113) (114).

Ayrıca günlük mineral alımının (kalsiyum, fosfat ve magnezyum) da belirli anketlerle tahmin edilmesi ve eksik olduğu kanıtlandığında yeterince takviye edilmesi gerekir (115). Diyetle kalsiyum açısından zengin gıdaların tüketimi sıklıkla teşvik edilmelidir. Diyet değiştirilemediğinde, kalsiyum takviyeleri (yani kalsiyum karbonat veya sitrat) uygulanabilir. Kalsiyum karbonat tercihen yemeklerle birlikte alınmalıdır, çünkü tabletlerin çözünmesi ve

emilmesi için asidik bir mide ortamı gereklidir. Kalsiyum sitrat aç karnına veya gastrik pH'ın iyatrojenik modifikasyonu sırasında (yani, proton pompası inhibitörleri ile kronik tedavi) emilebilir. 15 çalışmanın meta-analizi, kalsiyum karbonata kıyasla kalsiyum sitratın yaklaşık %20 daha iyi emilimini göstermiştir (116). Kalsiyum sitratın daha iyi biyoyararlanımının olması, kalsiyum karbonatla yaygın olarak bildirilen yan etkileri (yani dispepsi ve kabızlık) azaltmaktadır (117). Kalsiyumun çoğu formu, günde iki ila üç kez verilen 500 mg veya daha az bölünmüş dozlarda en iyi şekilde emilir (118). Kalsiyum karbonat veya sitrat takviyeleri, sağlıklı yetişkinlerin çoğu için günlük kalsiyum ihtiyacını yeterince karşılamalıdır. Maliyet bir sorunsa, öncelikli olarak kalsiyum karbonat formunu önermek daha uygun maliyetli olabilir (119). Günlük kalsiyum ve D vitamini rejimine uyum son derece önemlidir ve her hasta için vurgulanmalıdır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın türü

Çalışma, tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir araştırmadır.

Araştırmanın evreni ve örneklem

Bu çalışmada, aile hekimliği uzmanları ve pratisyen aile hekimleri hedef nüfusu oluşturmuştur. Benzer çalışmalar incelenerek örneklem büyüklüğü Tip I hata (0,05), hedeflenen güç (0,80) dikkate alınarak hesaplanmış ve en az 196 kişiye anket yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bilgisayar ortamında hazırlanmış olan anket formuna ait web bağlantısı 01.05.2023-01.07.2023 tarihleri arasında muhtelif yollardan aile hekimlerine iletilerek araştırmaya katılım sağlanmıştır. Katılım için aile hekimi olmak dışında herhangi bir şart koşulmamış, her yaş ve tecrübeden hekimin bilgilerine başvurulmuştur. Araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul ederek anket formunu eksiksiz bir şekilde dolduran toplam 202 aile hekimi dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterleri

- Türkiye’de aile hekimliği uzmanı, pratisyen aile hekimi olarak çalışıyor olmak
- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmiş olmak

Araştırmanın dışında tutulma kriterleri

- Aile hekimliği branşı dışındaki hekimler
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- Ankette veri eksikliği saptanması

Veri toplama araçları

Çalışmada veri toplamak amacıyla Google Forms aracılığıyla hazırlanan anket formu kullanıldı. Bu anket, alanında en az 10 yıl saha deneyimi olan 2 aile hekimi tarafından literatür taranarak ve yaşadığı tecrübelerle dayanarak hazırlandı. Bu çalışma için hazırlanan anket formu 10 kişiye ön anket olarak uygulanıp, çıkan sonuçlar doğrultusunda gerekli düzeltmeler yapıldı. Oluşturulan anket formu tüm katılımcılara e-posta yoluyla ulaştırıldı.

Katılımcılardan anket formunu doldurmadan önce çalışmaya katılım izni verdiklerine dair onamları alındı.

Anket formu, toplam 37 soru içermektedir. 1 soru açık uçlu olarak yer almaktadır, diğer sorularda ise katılımcıya seçenekler sunulmuştur. Seçenek sunulan sorulardan bazıları tek yanıt seçeneğine izin verecek şekilde, bazılarında ise aynı anda birden fazla yanıt seçeneğine izin verecek şekilde düzenlenmiştir. Ankette katılımcıların sosyodemografik özelliklerini, D vitamini hakkında bilgi düzeylerini, D vitamini eksikliğine karşı yaklaşımlarını sorgulayan toplam 31 adet, osteomalazi hakkında bilgi ve yaklaşımlarını sorgulayan 6 adet soru bulunmaktadır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulguları değerlendirilmek için yapılacak istatistiksel analizlerde SPSS versiyon 26 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, yüzde değer) kullanıldı. Değişkenlere fark analizleri uygulandı. Uygun fark analizi seçimi için değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik testlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks testleri) incelendi. Normal dağılan iki kategorili değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t Testi, ikiden fazla kategori karşılaştırılmasında ANOVA testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin incelemesinde, 2x2 gözlerde Pearson KiKare Testi kullanıldı. 2x2'den fazla gözlerde bonferroni düzeltmesi yapılarak post-hoc analizler uygulandı. Yapılacak testlerde anlamlılık seviyesi %95 ($p<0.05$) olarak belirlendi. Verilerin sunumunda pasta, sütun grafiklerinden faydalanıldı ve tablolarla detaylandırıldı.

Araştırmanın etik yönü

Bu çalışmanın etik kurul onayı, Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu 20.03.2023 tarihli ve 2023/47 sayılı karar numarası ile alındı.(Ek 2)

Aile Sağlığı Merkezlerinde çalışan doktorlarla anket yapmak için Düzce İl Sağlık Müdürlüğü'nden gerekli izinler alındı.(Ek 3)

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 202 hekim katıldı. Hekimlerin %49'u (n=99) kadın, %51'i (n=103) erkekti. Çalışmaya katılan hekimlerin %58,9'u (n=119) pratisyen aile hekimi, %41,1'i (n=83) aile hekimliği uzmanıydı. Katılımcıların çalışmaya başladıkları ve tecrübe ettikleri süreyi göstermek için 'meslek yılı' terimi kullanılmıştır. On yıldan az çalışanlar 90 (%44,6) kişiden, on yıldan fazla çalışanlar 112 (%55,4) kişiden oluşmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcılara ait sosyodemografik veriler

		n	%
Cinsiyet	Kadın	99	49
	Erkek	103	51
Unvan	Pratisyen	119	58,9
	Uzman	83	41,1
Meslek Yılı	<5 yıl	27	13,4
	5-10 yıl	63	31,2
	10-20 yıl	69	34,2
	>20 yıl	43	21,3

Çalışmaya katılanların yaş ortalaması $38,66 \pm 7,93$ (minimum=26, maksimum=58) idi (Tablo 5). Pratisyen aile hekimlerinin yaş ortalaması $40,29 \pm 8,61$, aile hekimliği uzmanlarının yaş ortalaması $36,34 \pm 6,19$ bulundu.

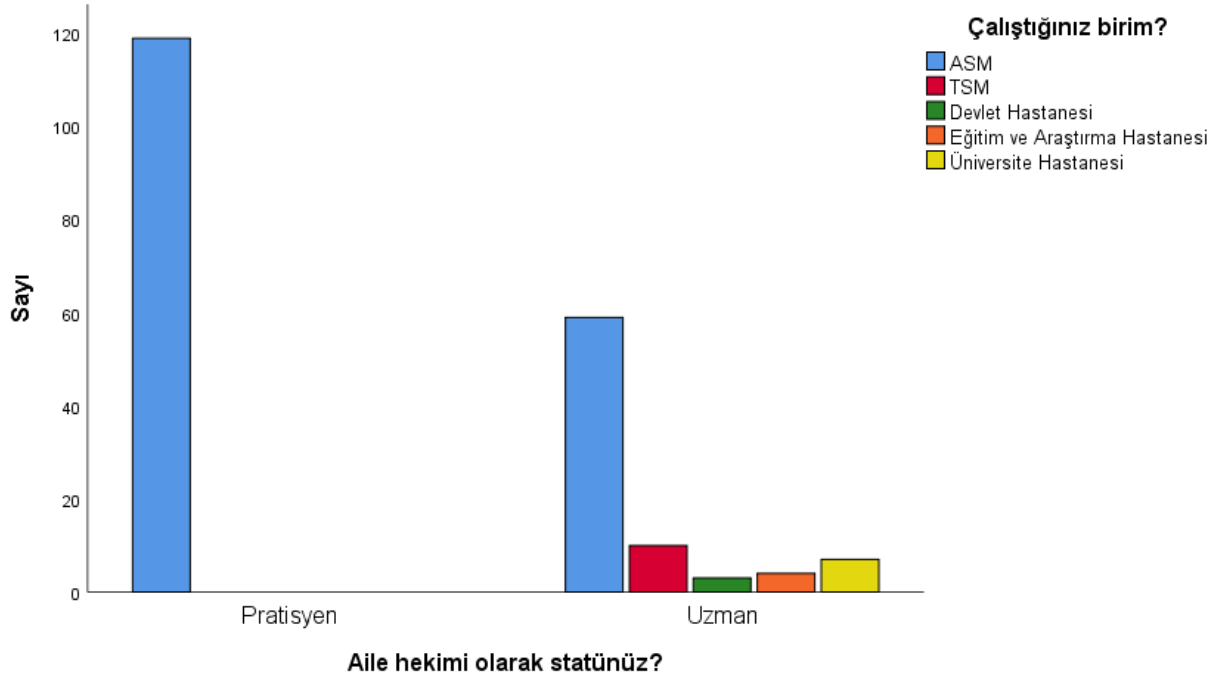
Tablo 5. Çalışmaya katılanların yaş ortalamasına ait veriler

		n	Ortalama	ss
Yaş	Pratisyen	119	40,29	8,611
	Uzman	83	36,34	6,189
	Toplam	202	38,66	7,934

*ss:standart sapma

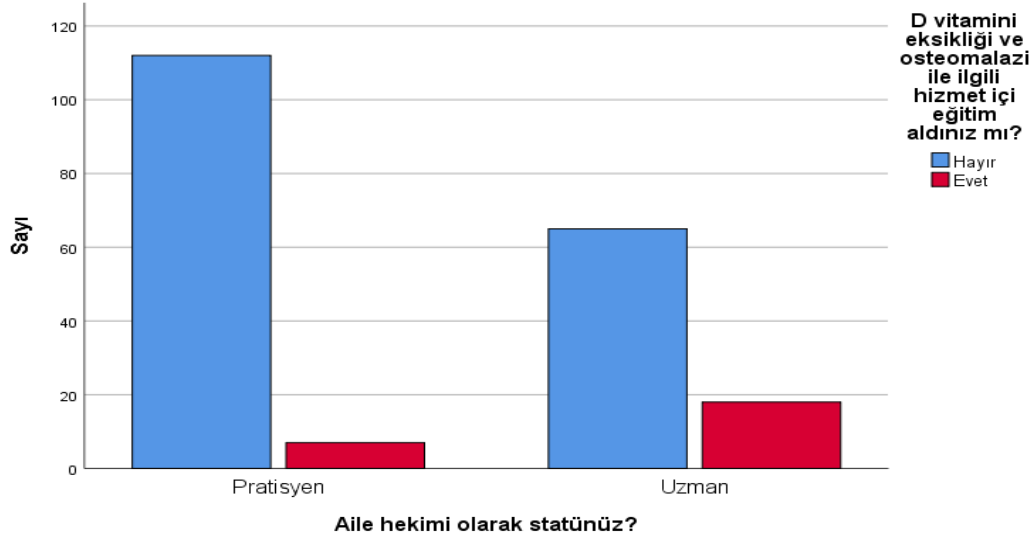
Çalışmaya katılan pratisyen aile hekimlerin hepsi (n=119) aile sağlığı merkezinde çalışmaktaydı. Aile hekimliği uzmanlarının %71,1'i (n=59) aile sağlığı merkezinde (ASM), %12'si (n=10) toplum sağlığı merkezinde (TSM), %8,4'ü (n=7) üniversite hastanesinde, %4,8'i

(n=4) eğitim ve araştırma hastanesinde, %3,6'sı (n=3) devlet hastanesinde çalışmaktaydı.
(Şekil 3)



Şekil 3. Çalışmaya katılan hekimlerin çalıştığı birimlere ait veriler

Katılımcıların D vitamini eksikliği ve osteomalaziyle alakalı hizmet içi eğitim alma durumları sorgulandı. %87,6 hekim eğitim olmadığını belirtti. Bu oran pratisyen aile hekimlerinde %94,1 (n=112) iken aile hekimliği uzmanlarında %78,3 (n=65) olarak bulunmuş olup, her iki grup arasından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.001$) (Şekil 4). Bununla birlikte, % 95,5 hekim (n=193) klinik kılavuzların faydalı olacağını düşünüyordu.



Şekil 4. Katılımcıların hizmet içi eğitim alma durumları

Katılımcıların D vitamini eksikliği yönetiminde kendi yeterlilik seviyeleri 1 ile 10 arasında bir puan vererek belirlemesi istendi. Sonuçlar incelendiğinde pratisyen aile hekimlerinin ortalaması 6,43, aile hekimliği uzmanlarının ortalaması 7,13 bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.002$). Meslek yılına göre değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 6).

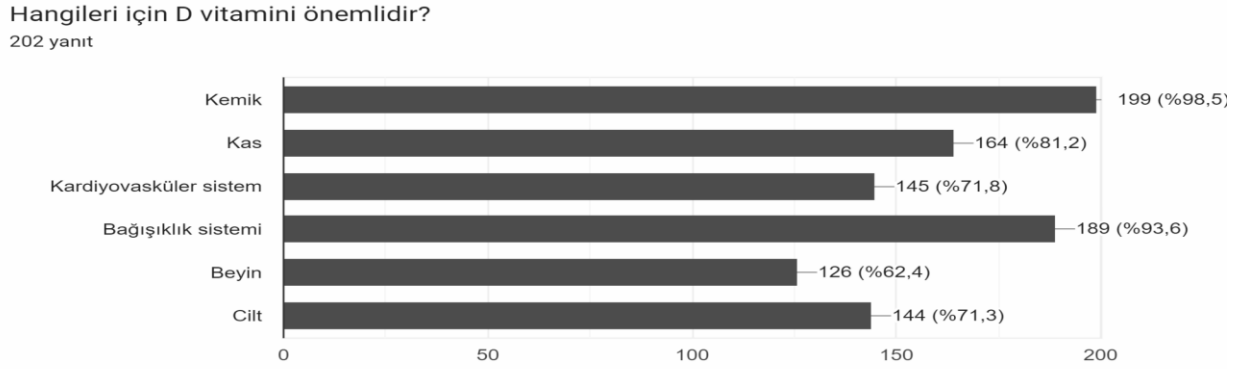
Tablo 6. Katılımcıların D vitamini eksikliği yönetiminde kendi yeterlilik seviyelerine ait veriler

		n	Ortalama	ss	p
D vitamini eksikliği yönetiminde kendi yeterlilik seviyenizi 0'dan 10'a kadar puan verecek olsanız nasıl değerlendirirsiniz?	Pratisyen	119	6,43	1,505	0,002
	Uzman	83	7,13	1,716	
Çalışma statüsü	< 5 yıl	27	6,70	1,489	
	Meslek 5-10 yıl	63	6,70	1,672	0,999
	10-20 yıl	69	6,74	1,559	
	>20 yıl	43	6,72	1,804	

*ss:standart sapma

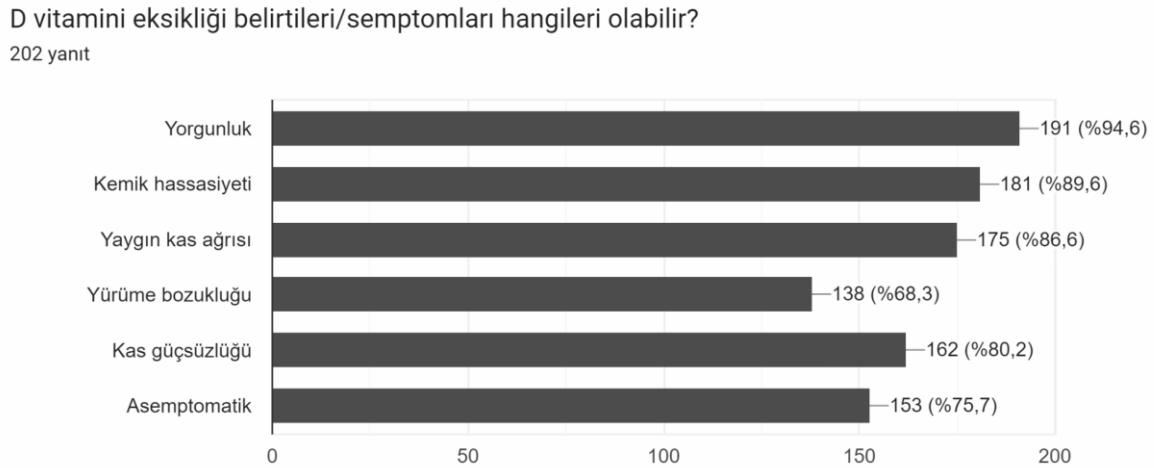
Katılımcılara D vitamini ve eksikliği hakkında bilgi düzeylerini ölçmek için sorular soruldu. Bu soruların bir kısmı çoktan seçmeli olarak sorularak, katılımcılara birden fazla şık işaretlemelerine izin verildi.

Katılımcılara D vitamininin en çok etkilediği ve önemli olduğu vücut sistemleri/organları birden fazla şık işaretlemelerine izin verilerek soruldu. Çalışmaya katılan hekimlerin %98,5'i (n=199) kemik, %93,6'sı (n=189) bağışıklık sistemini önemli olarak işaretledi. Katılımcılar arasından daha az önemli olduğu düşünülenler ise kardiyovasküler sistem (%71,8) ve beyin(%62,4) idi.(Şekil 5)



Şekil 5. Katılımcıların 'Hangileri için d vitamini önemlidir?' sorusuna verdikleri cevapların dağılımı

Katılımcılara D vitamini eksikliğinde görülebilecek belirti/semptomlar soruldu. Çalışmaya katılan hekimler tarafından en fazla yorgunluk (%94,6) cevabı verilirken, en az yürüme bozukluğu (%68,3) cevabı verilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Katılımcıların D vitamini eksikliği belirti/semptomlarına yönelik düşünceleri

Katılımcılara göre D vitamini eksikliği risk faktörleri incelendiğinde en fazla kapalı yaşam tarzı (n=194) ve yaşlılık (n=179) cevabı verilirken, en az koyu cilt rengi (n=89) ve

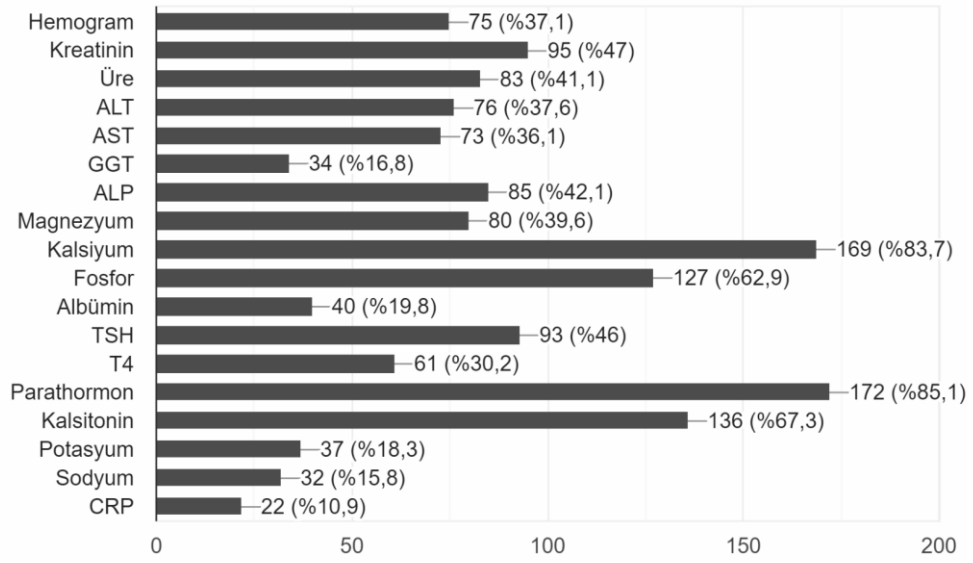
genetik (n=93) cevabı verilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği hastaları da katılımcılar tarafından yüksek oranda (%89,1) işaretlenmiştir.(Şekil 7)



Şekil 7. Katılımcıların D vitamini eksikliği risk faktörlerine yönelik düşünceleri

Katılımcıların D vitamini eksikliğinden şüphelendikleri durumda serum 25(OH)D düzeyine ek olarak istedikleri laboratuvar parametreleri şekil 8’de gösterilmiştir. Şekil incelendiğinde en fazla istenen ilk 4 tetkikin sırasıyla PTH (n=172), kalsiyum (n=169), kalsitonin (n=136), fosfor (n=127) olduğu görülmüştür. Osteomalazi için tanısal anlamı olan ALP’yi %42,1 katılımcı (n=85) işaretlemiştir (Şekil 8).

D vitamini eksikliğinden şüphelendiğinizde diğer laboratuvar tetkiklerinden hangilerini istersiniz?
202 yanıt



Şekil 8. Katılımcıların D vitamini eksikliğinde istenecek laboratuvar tetkikleri sorusuna verdiği cevapların dağılımı

Çalışmaya katılan hekimlerin D vitamini kaynakları ile ilgili önermelere yönelik tutumları incelendiğinde aile hekimliği uzmanları ve pratisyen aile hekimleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ‘Güneş koruyucusu kullanmak ciltten D vitamini sentezini engeller’ önermesine katılımcıların yaklaşık yarısının cevabının doğru olduğu dikkat çekmektedir. Diğer önermeleri ise katılımcıların yaklaşık %80’i doğru cevaplamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma statüsüne göre hekimlerin D vitamini kaynakları ile ilgili belirtilen önermelere yönelik tutumları

		Uzman		Pratisyen		p
		n	%	n	%	
D vitamini içeren gıdaları tüketerek günlük D vitamini ihtiyacımızı karşılayabiliriz.	Katılıyorum	11	13,3	19	16	0,733
	Fikrim yok	6	7,2	11	9,2	
	Katılmıyorum	66	79,5	89	74,8	
Yeterli D vitamini almaktansa güneşten uzak durmak daha önemlidir.	Katılıyorum	6	7,2	5	4,2	0,346
	Fikrim yok	4	4,8	11	9,2	
	Katılmıyorum	73	88	103	86,6	
Ülkemizde D vitamini emilimi için uygun saatler 10:00-15:00 arasındır.	Katılıyorum	67	80,7	95	79,8	0,360
	Fikrim yok	5	6	13	10,9	
	Katılmıyorum	11	13,3	11	9,2	
Güneş koruyucusu kullanmak ciltten D vitamini sentezini engeller.	Katılıyorum	49	59	56	47,1	0,366
	Fikrim yok	13	15,7	23	19,3	
	Katılmıyorum	21	25,3	40	33,6	

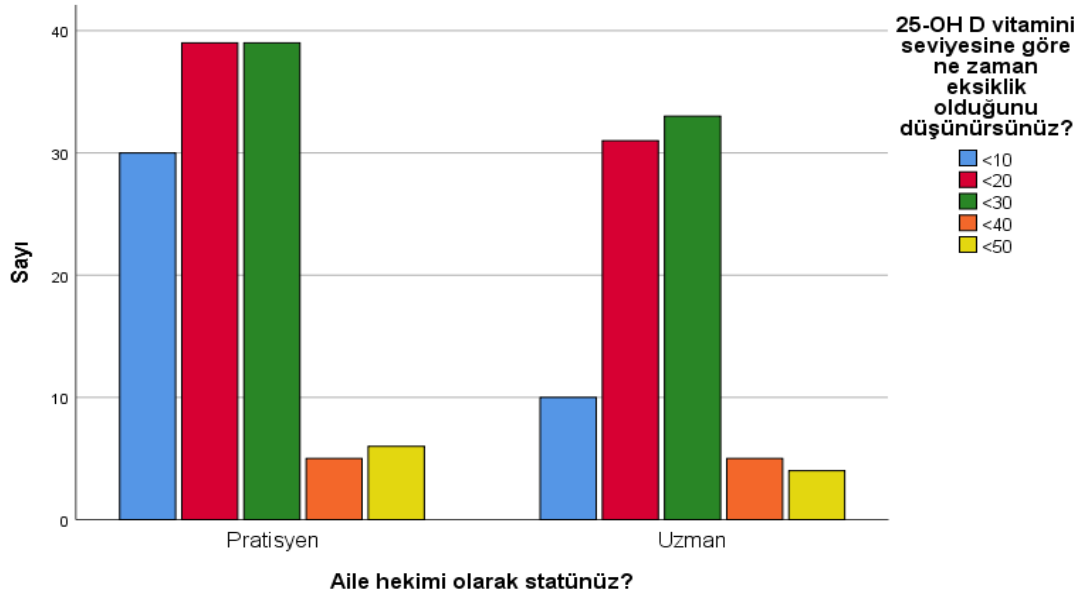
Çalışmaya katılan hekimlerin, çalıştığı kurumda 25(OH)D seviyelerine bakıp bakmadıkları sorgulanmış ve %95.5'i bakamadığını belirtmiştir. 25(OH)D seviyelerine bakabilen 9 katılımcının hepsi aile hekimliği uzmanıydı ve çalıştığı kurumlar sırasıyla üniversite hastanesi (n=5), eğitim ve araştırma hastanesi (n=3) ve toplum sağlığı merkezi (n=1) idi. ASM'de çalışan hiçbir hekim 25(OH)D seviyesine bakamıyordu. Hekimlere ayrıca 'ASM'de 25(OH)D seviyelerine bakmak gerekli midir?' diye soruldu ve %72.3'ü (n=146) gereklidir cevabını vermiştir. 'Vitamin D eksikliği için toplum taraması yapılmalıdır' önermesini doğru cevaplayan uzman (%63,9) ve pratisyen aile hekimleri (%40,3) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (**p =0.004**) (Tablo 8).

Katılımcıların poliklinikte D vitamini eksikliği ile karşılaşma sıklıkları sorgulanmış ve aile hekimliği uzmanları, pratisyen aile hekimlerine göre anlamlı derecede daha sık karşılaştıklarını belirtmişlerdir (**p =0.019**).

Tablo 8. Çalışma statüsüne göre hekimlerin D vitamini konusunda klinik yaklaşımları

		Uzman		Pratisyen		p
		n	%	n	%	
Sizce aile sağlığı merkezlerinde serumda 25(OH)D düzeyleri bakılması gerekli midir?	Evet	60	72,3	86	72,3	0,997
	Hayır	23	27,7	33	27,7	
Çalıştığınız kurumda serumda 25(OH)D düzeyleri bakabiliyor musunuz?	Evet	9	10,8	0	0	<0,001
	Hayır	74	89,2	119	100	
Vitamin D eksikliği için toplum taraması yapılmalıdır.	Katılıyorum	24	28,9	54	45,4	0,004
	Fikrim yok	6	7,2	17	14,3	
	Katılmıyorum	53	63,9	48	40,3	
Poliklinik uygulamalarınızda D vitamini eksikliği ile ne sıklıkta karşılaşıyorsunuz?	Her zaman	21	25,3	23	19,3	0,019
	Sıklıkla	55	66,3	68	57,1	
	Ara sıra	7	8,4	28	23,5	

Katılımcıların D vitamini eksikliği düşündükleri 25(OH)D seviyeleri incelendiğinde aile hekimliği uzmanlarının %77,1'i, pratisyen aile hekimlerinin %65,6'sı <30 ng/ml olarak belirtmişlerdir. Dikkat çekici olarak, pratisyen aile hekimlerinin %25,2'si 10 ng/ml altını D vitamini eksikliği olarak kabul etmektedir.



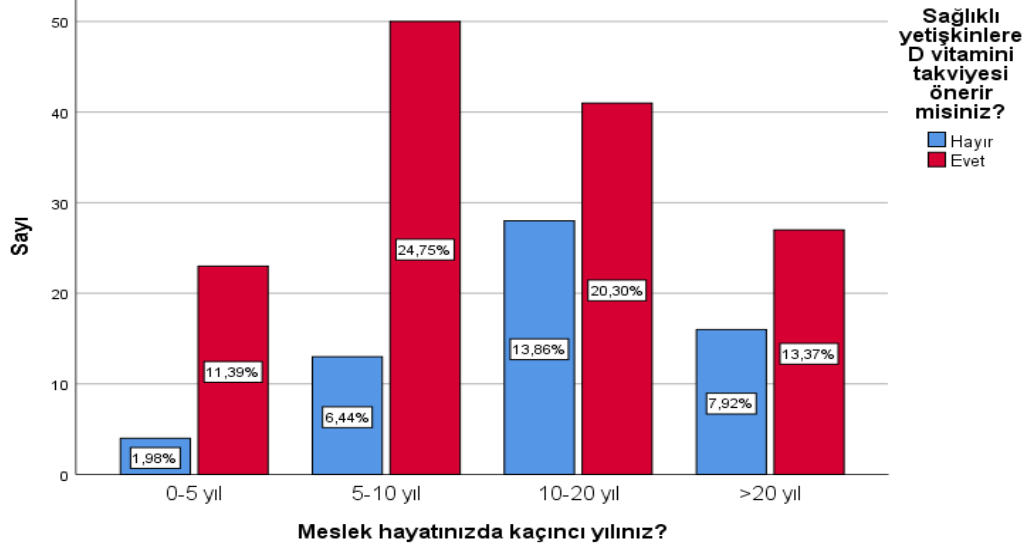
Şekil 9. Katılımcıların çalışma statüsüne göre D vitamini eksikliği düşündükleri 25(OH)D seviyelerinin dağılımı

Çalışmaya katılan hekimlerin hepsi eksiklik tespit edilen yetişkinlere D vitamini öneriyordu. Sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi öneren aile hekimliği uzmanları (%83,1) ile pratisyen aile hekimleri (%60,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (**p=0.001**). Pratisyen aile hekimlerinin yarısından fazlası (%53,8), polikliniğe başvuran hastalara sadece eksiklik teşhisi konulduğunda veya sadece sonbahar ve kış aylarında D vitamini takviyesinde bulunuyordu. Aile hekimliği uzmanlarının büyük bir kısmı ise (%69,9) hastaların çoğuna D vitamini takviyesinde bulunmaktaydı. Katılımcıların %95.5'i (n=193) gebelere ve emziren annelere D vitamini desteği önerdiğini belirtti (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma statüsüne göre hekimlerin polikliniğe başvuran hastalara D vitamini konusunda klinik yaklaşımları

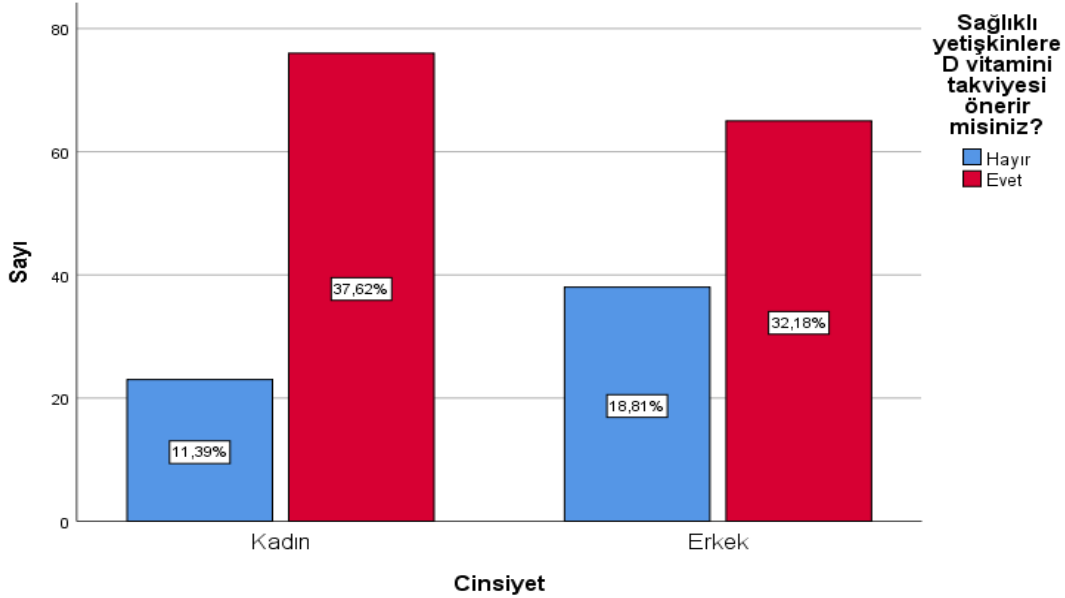
		Uzman		Pratisyen		p
		n	%	n	%	
Polikliniğimize başvuran hastalara D vitamini takviyesi öneriyor musunuz?	Her zaman	23	27,7	14	11,8	0,005
	Sıklıkla	43	51,8	63	52,9	
	Ara sıra	17	20,5	42	35,3	
Polikliniğimize başvuran hastalara D vitamini takviyesi hangi durumlarda önerirsiniz?	Hastaların çoğuna	58	69,9	55	46,2	0,004
	Sadece eksiklik teşhisi konanlara	18	21,7	45	37,8	
	Sadece sonbahar ve kış aylarında	7	8,4	19	16	
Sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi önerir misiniz?	Evet	69	83,1	72	60,5	0,001
	Hayır	14	16,9	47	39,5	
Eksikliği teşhis edilen yetişkinlere D vitamini takviyesi önerir misiniz?	Evet	83	100	119	100	
	Hayır	0	0	0	0	
Gebelere ve emziren annelere D vitamini desteği öneriyor musunuz?	Evet	83	100	110	92,4	<0.001
	Hayır	0	0	9	7,6	

Katılımcıların meslek yılına göre değerlendirildiğinde sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi öneren hekimlerin oranı tecrübe arttıkça azalmaktaydı (Şekil 10).



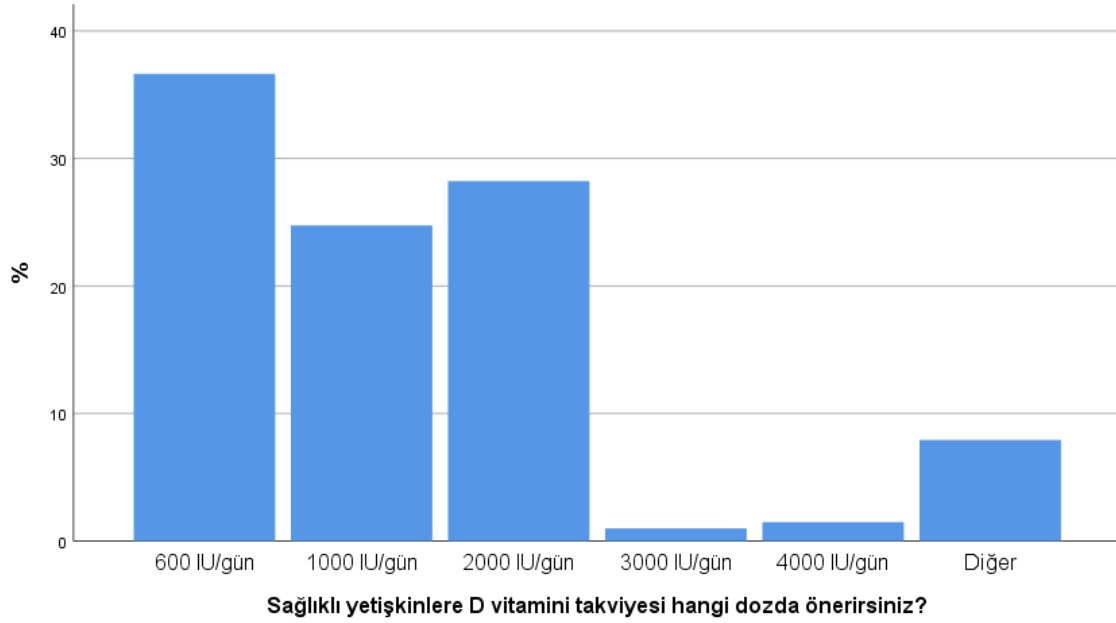
Şekil 10. Meslek yılına göre katılımcıların sağlıklı yetişkinlere takviye önerme durumları

Çalışmaya göre sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi öneren kadın hekimler (%76,8), erkek hekimlerden (%63,1) istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p=0.035$) (Şekil 11).



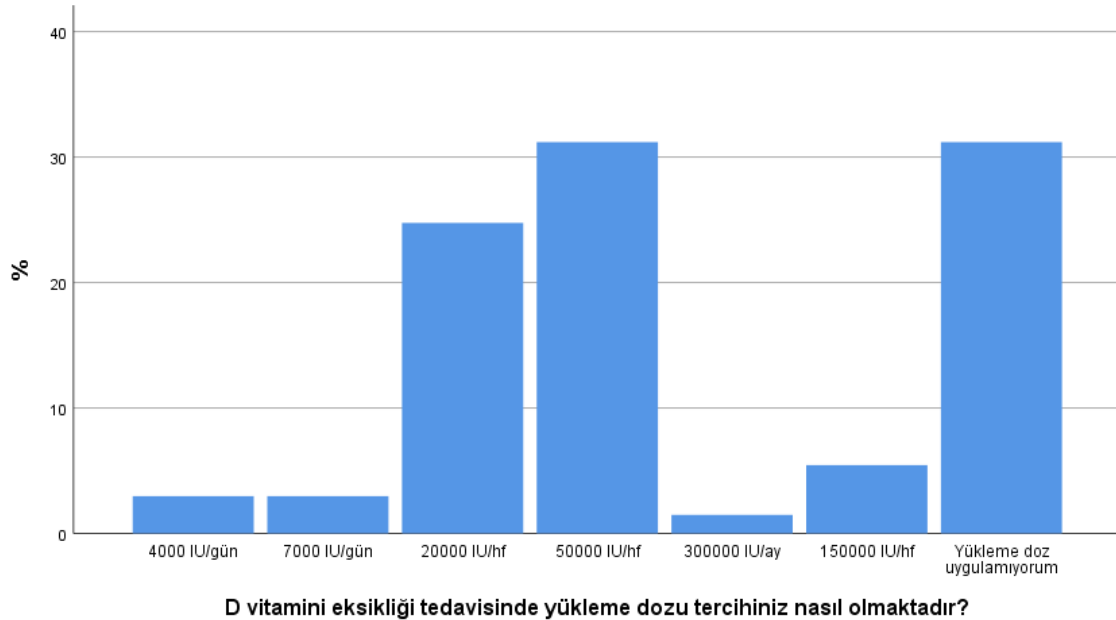
Şekil 11. Cinsiyete göre katılımcıların sağlıklı yetişkinlere takviye önerme durumları

Katılımcıların sağlıklı yetişkinlere önerdiği D vitamini takviye dozu incelendiğinde, % 36,6'sı 600 IU/gün kullandığını belirterek doğru bir yaklaşımda bulunmuştur. Katılımcıların %24,7'si 1000 IU/gün dozunda, %28,2'si ise 2000 IU/gün dozunda kullandıklarını belirtmişlerdir (Şekil 12).



Şekil 12. Sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviye dozu tercihine ait verilerin dağılımı

Katılımcıların D vitamini eksikliği tedavisinde yükleme dozu tercihleri incelendiğinde, %31,2'si 50000 IU/hafta kullandığını belirterek doğru bir yaklaşımda bulunmuştur. Katılımcıların %24,7'si ise 20000 IU/hafta dozunda kullandıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca katılımcıların %31,2'si yükleme dozu kullanmadıklarını belirtmişlerdir (Şekil 13).



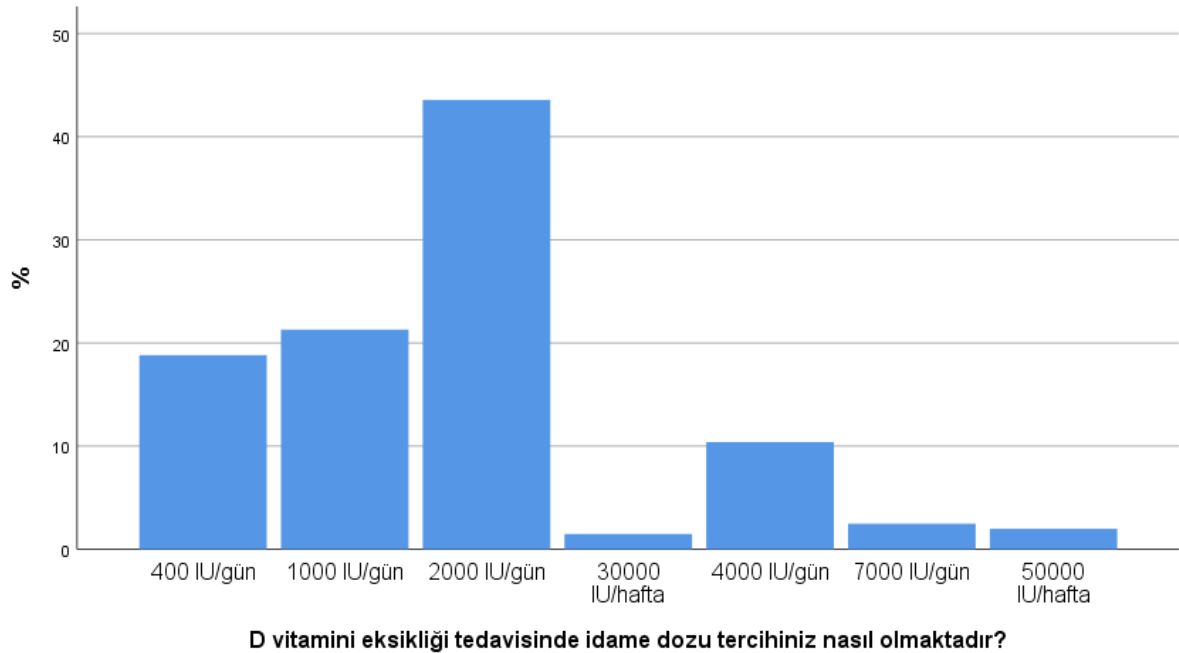
Şekil 13. D vitamini eksikliği tedavisinde yükleme dozu tercihine ait verilerin dağılımı

Çalışmamızda 25(OH)D seviyesi <20 altını eksiklik olarak kabul edip 50000 IU/hafta yükleme dozu uyguladığını belirten hekimlerin oranı tüm hekimlerin %14,9' dur (Tablo 10).

Tablo 10. Eksiklik düşünülen 25(OH)D seviyesine göre D vitamini yükleme dozu tercihleri

			D vitamini eksikliği tedavisinde yükleme dozu tercihiniz nasıl olmaktadır?						
			4000 IU/g	7000 IU/g	20000 IU/h	50000 IU/h	300000 IU/ay	150000 IU/h	Yükleme doz uygulamıyorum
25(OH)D vitamini seviyesine göre	<10	n	1	1	12	9	2	1	14
		%	0,5	0,5	5,9	4,5	1,0	0,5	6,9
ne zaman eksiklik olduğunu düşünürsünüz?	<20	n	2	4	17	21	1	3	22
		%	1,0	2,0	8,4	10,4	0,5	1,5	10,9
	<30	n	1	0	18	29	0	4	20
		%	0,5	0,0	8,9	14,4	0,0	2,0	9,9
	<40	n	1	1	2	3	0	2	1
		%	0,5	0,5	1,0	1,5	0,0	1,0	0,5
	<50	n	1	0	1	1	0	1	6
		%	0,5	0,0	0,5	0,5	0,0	0,5	3,0
Toplam		n	6	6	50	63	3	11	63
		%	3,0	3,0	24,8	31,2	1,5	5,4	31,2

Katılımcıların D vitamini eksikliği tedavisinde idame dozu tercihleri incelendiğinde, %43,6'sı 2000 IU/gün kullandığını belirterek doğru bir yaklaşımda bulunmuştur. Katılımcıların % 21,3'ü ise 1000 IU/gün dozunda kullandıklarını belirtmişlerdir (Şekil 14).



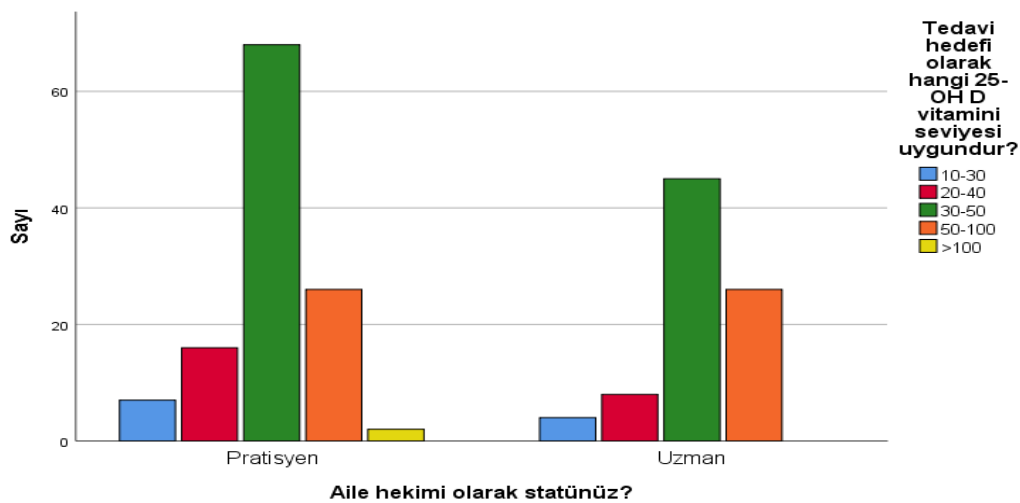
Şekil 14. D vitamini eksikliği tedavisinde idame dozu tercihinin dağılımı

Çalışmamızda 25(OH)D seviyesi <20 altını eksiklik olarak kabul edip 2000 IU/gün idame dozu uyguladığını belirten hekimlerin oranı tüm hekimlerin %24,8’idir (Tablo 11).

Tablo 11. Eksiklik düşünülen 25(OH)D seviyesine göre D vitamini idame dozu tercihleri

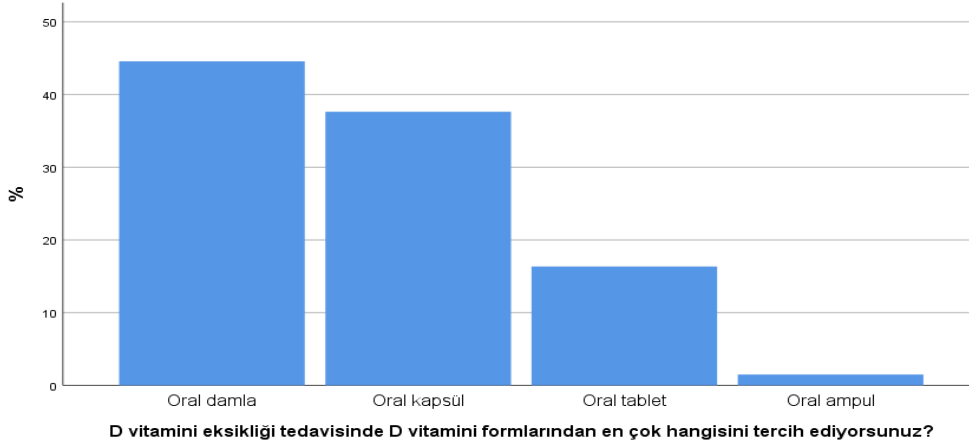
			D vitamini eksikliği tedavisinde idame dozu tercihiniz nasıl olmaktadır?						
			400	1000	2000	30000	4000	7000	50000
			IU/gün	IU/gün	IU/gün	IU/hft	IU/gün	IU/gün	IU/hft
25-OH D vitamini seviyesine göre	<10	n	5	7	23	1	3	1	0
		%	2,5	3,5	11,4	0,5	1,5	0,5	0,0
ne zaman eksiklik olduğunu düşünürsünüz?	<20	n	14	17	27	2	7	1	2
		%	6,9	8,4	13,4	1,0	3,5	0,5	1,0
	<30	n	16	17	27	0	8	3	1
		%	7,9	8,4	13,4	0,0	4,0	1,5	0,5
	<40	n	0	1	8	0	0	0	1
		%	0,0	0,5	4,0	0,0	0,0	0,0	0,5
	<50	n	3	1	3	0	3	0	0
		%	1,5	0,5	1,5	0,0	1,5	0,0	0,0
Toplam		n	38	43	88	3	21	5	4
		%	18,8	21,3	43,6	1,5	10,4	2,5	2,0

Çalışmamıza katılan hekimlerin tedavi hedefi olarak belirledikleri 25(OH)D seviyeleri incelendiğinde aile hekimliği uzmanlarının %54,2’si (n=45), pratisyen aile hekimlerinin %57,1’i (n=68) 30-50 ng/ml seviyesini uygun görmektedir (Şekil 15).

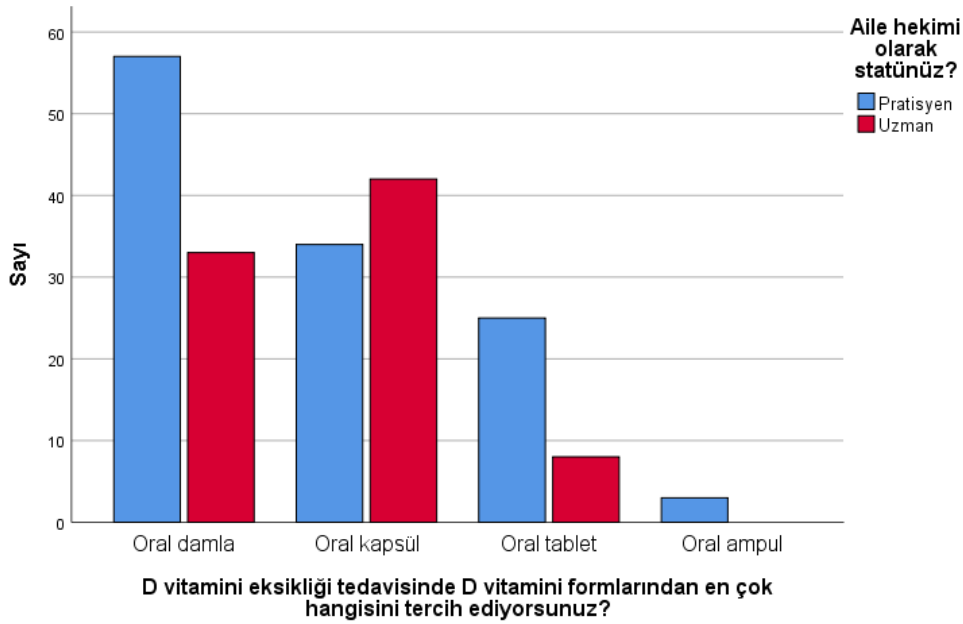


Şekil 15. Katılımcıların çalışma statüsüne göre hedefledikleri 25(OH)D seviyesinin dağılımı

D vitamini eksikliği tedavisinde çalışmaya katılan hekimlerin %44,6'sı (n=90) oral damla, %37,6'sı (n=76) oral kapsül, %16,3'ü (n=33) oral tablet ve %1,5'ü (n=3) oral ampul tercih ediyordu (şekil 16). Pratisyen aile hekimleri en çok oral damla formunu (%47,9, n=57) tercih ederken, aile hekimliği uzmanları en çok oral kapsül (%50,6 n=42) formunu tercih ediyordu (şekil 17).



Şekil 16. D vitamini eksikliği tedavisinde kullanılan D vitamini formu tercihine ait veriler



Şekil 17. Katılımcıların çalışma statüsüne göre D vitamini formu tercihine ait veriler

Katılımcıların 'Yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu olan bir hastada osteoporozdan daha çok osteomalazi akla gelmelidir' önermesine verilen cevapları incelendiğinde aile hekimliği uzmanları (%79,5) ile pratisyen aile hekimleri (%63,9) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,044$). 'Osteomalazi

düşünülen bir hastada tanıyı desteklemek için ilk kemik mineral yoğunluğu istenmelidir’ önermesine verilen doğru cevap oranı aile hekimliği uzmanları için %35 iken pratisyen aile hekimlerinde %13,4 olup, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (**p<0.001**). ‘D vitamini eksikliği osteomalazinin en yaygın nedenidir’ ve ‘Osteomalazide D vitamini ve kalsiyum tedavisi çoğu hastada etkili olmaktadır’ önermelerine tüm hekimler yüksek oranda doğru cevap vermişlerdir (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma statüsüne göre hekimlerin osteomalazi ile ilgili belirtilen önermelere yönelik tutumları

		Uzman		Pratisyen		p
		n	%	n	%	
Yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu olan bir hastada osteoporozdan daha çok osteomalazi akla gelmelidir.	Katılıyorum	66	79,5	76	63,9	0,044
	Fikrim yok	8	9,6	25	21	
	Katılmıyorum	9	10,8	18	15,1	
D vitamini eksikliği osteomalazinin en yaygın nedenidir.	Katılıyorum	71	85,5	101	84,9	0,999
	Fikrim yok	10	12	15	12,6	
	Katılmıyorum	2	2,4	3	2,5	
Osteomalazi düşünülen bir hastada tanıyı desteklemek için ilk kemik mineral yoğunluğu istenmelidir.	Katılıyorum	44	53	71	59,7	<0,001
	Fikrim yok	10	12	32	26,9	
	Katılmıyorum	29	35	16	13,4	
Osteomalazi geliştikten sonra tedavisi olmayan bir hastalıktır.	Katılıyorum	6	7,2	11	9,2	0,366
	Fikrim yok	13	15,7	27	22,7	
	Katılmıyorum	64	77,1	81	68,1	
Osteomalazide D vitamini ve kalsiyum tedavisi çoğu hastada etkili olmaktadır.	Katılıyorum	78	94	106	89,1	0,516
	Fikrim yok	4	4,8	11	9,2	
	Katılmıyorum	1	1,2	2	1,7	

Çalışmaya katılan hekimler meslek yılına göre değerlendirildiğinde, 20 yıl ve üzeri tecrübesi olanların ‘Yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu olan bir hastada osteoporozdan daha çok osteomalazi akla gelmelidir’ ve ‘D vitamini eksikliği osteomalazinin en yaygın nedenidir’ önermelerine doğru yaklaşımları diğer meslek yıllarına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.001**) (Tablo 13).

Tablo 13. Meslek yılına göre hekimlerin osteomalazi ile ilgili belirtilen önermelere yönelik tutumları

MESLEK YILI		<5		5-10		10-20		>20		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu olan bir hastada osteoporozdan daha çok osteomalazi akla gelmelidir.	Katılıyorum	18	66,7	44	69,8	41	59,4	39	90,7	0,001
	Fikrim yok	2	7,4	8	12,7	19	27,5	4	9,3	
	Katılmıyorum	7	25,9	11	17,5	9	13,1	0	0	
D vitamini eksikliği osteomalazinin en yaygın nedenidir.	Katılıyorum	19	70,4	50	79,4	61	88,4	42	97,7	0,015
	Fikrim yok	6	22,2	12	19	6	8,7	1	2,3	
	Katılmıyorum	2	7,4	1	1,6	2	2,9	0	0	
Osteomalazi düşünülen bir hastada tanıyı desteklemek için ilk kemik mineral yoğunluğu istenmelidir.	Katılıyorum	12	44,4	34	54	41	59,4	28	65,1	0,194
	Fikrim yok	5	18,5	11	17,5	17	24,6	9	20,9	
	Katılmıyorum	10	37	18	28,6	11	15,9	6	14	
Osteomalazi geliştikten sonra tedavisi olmayan bir hastalıktır.	Katılıyorum	1	3,7	7	11,1	4	5,8	5	11,6	0,603
	Fikrim yok	4	14,8	10	15,9	17	24,6	9	20,9	
	Katılmıyorum	22	81,5	46	73	48	69,6	29	67,4	
Osteomalazide D vitamini ve kalsiyum tedavisi çoğu hastada etkili olmaktadır.	Katılıyorum	25	92,6	58	92,1	60	87	41	95,3	
	Fikrim yok	2	7,4	4	6,3	7	10,1	2	4,7	
	Katılmıyorum	0	0	1	1,6	2	2,9	0	0	

Katılımcılara birden fazla şık işaretlemelerine izin verilerek osteomalazide görülen laboratuvar bulguları sorulmuştur. Düşük 25(OH)D düzeyi ve düşük serum kalsiyum düzeyi yüksek oranda, artmış ALP düzeyi ve düşük serum fosfor düzeyi daha düşük oranda işaretlenmiştir. (Tablo 14)

Tablo 14. Çalışma statüsüne göre osteomalazide görülen laboratuvar bulgularına verilen cevaplara ait veriler

Osteomalazide görülebilen laboratuvar bulguları	Uzman		Pratisyen		Toplam
	n	%	n	%	n
Düşük 25(OH)D düzeyi	82	98,8	115	96,6	197
Düşük serum kalsiyum düzeyi	67	80,7	90	75,6	157
Düşük serum fosfor düzeyi	39	47	52	43,7	91
Artmış ALP düzeyi	48	57,8	63	52,9	111

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda D vitamini kaynağı olarak besinlerin yetersiz olduğunu ve güneş ışınlarının D vitamini sentezi için en önemli kaynak olduğunu hekimlerin dörtte üçü desteklemektedir. Çalışmaya katılan hekimlerin yaklaşık dörtte üçü poliklinikte D vitamini eksikliği ile sık karşılaştıklarını ve aile sağlığı merkezlerinde D vitamini düzeyi bakılması gerektiğini belirtmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre; ülkemizde aile hekimi olarak çalışan aile hekimliği uzmanları ve pratisyen hekimler arasında D vitamini eksikliği ve osteomalaziye yaklaşımlarında farklılıklar olduğunu ve standart bir yaklaşımın henüz yerleşmediğini düşünebiliriz. Hekimlerin D vitamini hakkındaki genel bilgileri, osteomalazi ve D vitamini arasındaki ilişki konusunda farkındalığı yüksek iken, hekimler arasında D vitamini seviyesinin normal aralığı ve D vitamini takviyesi ve tedavisi konusunda tam bir netlik yoktur.

Literatüre baktığımızda aile hekimlerinin D vitamini bilgi düzeylerini irdeleyen, takviye yapıp yapmadıklarını inceleyen çalışmalar olduğunu görmekteyiz (120) (121). Ancak ülkemizde D vitamini yetersizliği ve D vitamini desteği konusunda pratisyen hekimlerin tutumlarını inceleyen sadece bir çalışma vardır (122). Bu çalışma Türkiye'deki aile hekimliği sistemine geçmeden yapılmış olup sadece pratisyen hekimlerin çalışmaya alındığı ve ağırlıklı olarak da rikets konusunda bilgilerini irdeleyen bir çalışma olduğunu görmekteyiz. Bildiğimiz kadarıyla Türkiye'deki aile hekimleri arasında D vitamini eksikliği, takviyesi ve osteomalazi ile ilişkin bilgi, tutum ve uygulamaları değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Biz de bu çalışma ile D vitamini eksikliği ve osteomalazi arasındaki ilişkiye dikkat çekerek, D vitamini takviyesi ihtiyacı olan hastayı belirlemeyi, uygun ve güvenli doz ile tedavi edilebilmelerini sağlayabilmeyi amaçladık.

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, Avustralya'da yapılan bir çalışmada katılımcıların %77'si, Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada ise %54'ü D vitamini konusundaki bilgisine güveniyordu (123) (124). Bizim çalışmamızda katılımcıların D vitamini eksikliği yönetiminde kendi yeterlilik seviyelerini belirlemeleri istendi. Sonuç olarak hekimlerin ortalama puanı 6.7/10 olarak saptanmış olup pratisyen aile hekimleri ile aile hekimliği uzmanları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Aynı zamanda hizmet içi eğitim aldığını belirten hekimler arasında da aile hekimliği uzmanları lehine anlamlı farklılık

saptanmıştır. Bu durum çalışmamızda, D vitamini ve eksikliğine klinik yaklaşımı değerlendirirken gruplar arasında verilen doğru cevap oranlarıyla da uyumludur.

Araştırmalar güneş ışığının en önemli D vitamini kaynağı olduğunu göstermektedir. Sağlıklı yetişkinler Mayıs'tan Eylül'e kadar, sabah 10.00 ile öğleden sonra 15.00 arasında günde en az 15 dakika güneş koruyucu kullanmadan yeterli güneş ışığına maruz kalarak (en az ön kol ve bacaklar açık olacak şekilde) günlük ihtiyacı olan D vitamini sentezleyebilir (3). Diğer taraftan güneşe uzun süre maruz kalmanın uzun vadede D vitamini üretimini artırmadığına dair kanıtlar vardır (34) (125). İngiltere'deki Ulusal Osteoporoz Topluluğu tarafından yapılan 2.000 yetişkinin katıldığı bir çalışmaya göre, katılımcıların yalnızca %35'i D vitamininin sağlıklı yaşam ve kemikler için gerekli olduğunu biliyordu. Ankete katılanların neredeyse dörtte biri neden D vitaminine ihtiyaç duyduklarını bilmiyorlardı ve yalnızca %6'sı güneş kremi kullanmadan dışarı çıkmanın güneş ışığından daha iyi faydalanmayı sağladığını bilmişti (126). Güneşe maruz kalmayı tavsiye etme konusunda doktorlarda fikir ayrılığı olabilmektedir. Çünkü UV radyasyonuna aşırı maruz kalmak cilt hastalıkları ve cilt kanseri için temel risk faktörüdür. Amerikan Dermatoloji Akademisi güneşe maruz kalma sırasında güneş kremleri de dahil olmak üzere cilt koruması kullanılmasını önermektedir (127). Diğer taraftan giderek artan kanıtlara göre UV radyasyonuna yetersiz maruz kalmak da genel sağlık riskleriyle ilişkilidir ve beklenen yaşam süresini kısaltmaktadır (128). Bu sebeple doktorların bu konudaki bilgilerinin güncel ve doğru olması hastalara yaklaşım ve doğru önerilerde bulunma açısından daha önemli olacaktır. Bizim çalışmamızda hekimlerin yaklaşık yarısı güneş koruyucusunun ciltten D vitamini sentezini engellediğini düşünmektedir.

Başlıca kemik sağlığından sorumlu olan D vitamininin, bağışıklık sistemini modüle etmede de önemli rolü olduğu bilinmektedir. Birçok çalışma, D vitamininin COVID-19 enfeksiyonunun hem profilaksi hem de tedavisinde, hastalığın seyri üzerindeki etkisini incelemiş ve olumlu etkiler gözlemlenmiştir (129). Bazı araştırmacılara göre D vitamini takviyesi viral enfeksiyon riskini azaltmada etkili bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızda da hekimler bağışıklık sisteminin, D vitamininin etkilediğini en önemli ikinci sistem olduğunu belirtmiş olup, bu konuda farkındalıklarının yüksek olduğu düşünülmüştür.

D Vitamini eksikliğinin en önemli sebebi güneşe yetersiz maruziyettir. Çalışmamıza katılan hekimler bu duruma yol açan en riskli gruplar olan kapalı ortamda yaşayanlar ve yaşlıları literatürde belirtildiği şekilde en sık karşılaşılan sebepler olarak işaretlemişlerdir. Konu ile ilgili yapılan geniş çaplı bir sistematik derleme riskli grupta bulunan kapalı mekan

çalışanlarının, dışarıda çalışanlara göre anlamlı derecede daha düşük D vitamini düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir (131).

Çalışmalara göre koyu ten rengi de D vitamini eksikliğinde ana risk faktörüdür ve koyu tenli bireylerde açık tenli bireylerle karşılaştırıldığında aynı miktarda güneş ışığına maruz kalındığında daha az D vitamini üretilmektedir (34). Bizim çalışmamızda ise, literatürde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde koyu cilt rengi düşük oranda işaretlenmiştir (123) (132). Kronik böbrek yetmezliği hastaları da katılımcılar tarafından yüksek oranda işaretlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliğinin gelişmesi, 1,25(OH)D vitamini üretiminde progresif azalma ile ilişkilidir. Düşük 25(OH)D seviyeleri kronik böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde gözlenmektedir (133).

D vitamini eksikliği vücut homeostazında ciddi değişikliklere yol açabileceğinden, doktor kontrolleri sırasında gözden kaçırılmamalı ve her seferinde buna göre hareket edilmelidir. Ülkemizde ASM'lerde serumda 25(OH)D düzeyi bakılmamaktadır. Çalışmaya katılan hekimlerin % 72,3'ü ASM'lerde D vitamini düzeyi bakılması gerektiğini belirtmiştir. Kanada'da yapılan bir çalışmada yazarlar önemli bir gözlemde bulundular; 6 yıl içinde yapılan 25(OH)D serum konsantrasyonu testlerinin sayısında yaklaşık 4 kat (2006'da 4.854'ten 2012'de 20.089'a) artış gözlenmiştir ve 2006'da aile hekimleri ve uzmanlar tarafından benzer sıklıkta 25(OH)D testi yapılırken, 2012'de aile hekimleri tarafından yapılan testler çoğunluktadır (%65,8'e karşılık %34,2) (134). Diğer yandan birçok klinik uzmanın maliyet etkin stratejisi, semptomlara dayanarak rutin testler yapılmadan D vitamini takviyesini tercih etmektir (135). Bizim çalışmamızda da serum 25(OH)D seviyelerini ölçemediğini belirten hekimlerin dörtte üçü, poliklinik ortamında sıklıkla takviye önerdiğini belirtmiştir.

Her ne kadar çalışma ortamında, katılımcıların çoğu 25(OH)D seviyelerine bakmasa da, D vitamini eksikliği düşündükleri 25(OH)D seviyeleri sorgulanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde aile hekimliği uzmanlarının %77,1'i, pratisyen aile hekimlerinin %65,6'sı 30 ng/ml altını D vitamini eksikliği olarak kabul ettiklerini belirtmişlerdir. Dikkat çekici olarak, pratisyen aile hekimlerinin %25,2'si 10 ng/ml altını D vitamini eksikliği olarak kabul etmektedir.

D vitamininde ciddi eksiklik düşünülen vakalarda, osteomalazi tanı kriterlerinde de yer alan laboratuvar testleri (kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH gibi) istenebilir. Katılımcılara bu

konuda sorduğumuz soruya verilen yanıtlarda kalsiyum yüksek oranda istenirken, ALP ve fosfor düşük oranda tercih edilmiştir. Çalışmamızda osteomalazide laboratuvar tanı kriterlerine yönelik sorulan sorulara verilen cevaplar da bu yaklaşımı doğrular niteliktedir (Tablo 14). D vitamini eksikliğinde istenebilecek tetkikler arasında yer alan PTH yüksek oranda işaretlenmiş olmasına rağmen ASM şartlarında istenebilecek bir tetkik değildir.

Amerika'da yapılan bir araştırma doktorların sıklıkla yetişkin hasta yönetiminde D vitamini eksikliğini dikkate almadığını göstermiştir (136). Bunun sebebi hastaların yeterli güneş ışığına maruz kaldıklarını düşünmeleri olabilir. Ama çoğu zaman, özellikle de yaşlı insanlar, eve bağımlı hale gelmekte ve yeterli güneş ışığı alamamaktadırlar. Ayrıca klinik tablo sinsi ilerlediğinden veya spesifik olmadığından, D vitamini eksikliği sıklıkla fark edilememektedir. Çalışmamızda hekimlerin D vitamini eksikliğine yönelik farkındalıklarını ölçmek için, poliklinikte D vitamini eksikliği ile karşılaşma sıklıkları sorgulandı. Hekimlerin çoğu sıklıkla karşılaştıklarını belirtmiş olup, aile hekimliği uzmanları pratisyen aile hekimlerine göre anlamlı derecede daha sık karşılaştıklarını belirtmişlerdir.

D vitamini eksikliği olan hastalar sıklıkla yaygın vücut ağrısından şikayet eder (33). Türkiye'de yapılan bir çalışmada yaygın vücut ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı %71,7 olarak bulunmuştur (137). Çalışmamıza katılan hekimler tarafından D vitamini eksikliğinde görülebilecek belirtiler arasında en fazla yorgunluk (%94,6) cevabı verilirken, azalan sırayla kemik hassasiyeti (%89,6) yaygın kas ağrısı (%86,8), kas güçsüzlüğü (%80,2) ve yürüme bozukluğu (%68,3) önemsenmiştir.

Yapılan çalışmalarla vücutta birçok etkisi ortaya çıkartılan D vitamininin kemikte mineralizasyon süreci ve kas dokusu üzerine direkt etkisi vardır. D vitamini eksikliği erişkinlerde proksimal kas kuvvetsizliğine, kemik mineralizasyonunda defekte yol açabilir. Bu durum klinik prezentasyonda osteoporoz ve osteomalazi ile ilişkilidir (33). Osteomalazi yaygın kas ve kemik ağrısı ile seyreden ve hastaların birçoğunda D vitamini eksikliğine bağlı gelişen bir durumdur. Bu hastalarda D vitamini replasmanı hastaların şikayetlerinin gerilemesinde önemli bir role sahiptir. Bu sebeple, yaygın kas ağrısı ile başvuran hastalarda osteomalaziyi akla getirip D vitamini düzeyi ölçümü için hastaları yönlendirmek veya D vitamini ölçümü yapılamayan merkezlerde profilaktik tedavi başlamak önem arz etmektedir. Bizim çalışmamızda katılımcıların 'Yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu olan bir hastada osteoporozdan daha çok osteomalazi akla gelmelidir' önermesine verilen cevapları incelendiğinde uzman ile pratisyen aile hekimleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Osteoporoz tanısında altın standart test kemik

dansitometrisi (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümüdür. Osteomalazide ise klinik bulgular ve laboratuvar testleri tanıda değerlidir. Osteomalazi ve osteoporoz ayırıcı tanısı ve tanısal yaklaşımı değerlendirmek için sorulan ‘Osteomalazi düşünülen bir hastada tanıyı desteklemek için ilk kemik mineral yoğunluğu istenmelidir’ önermesinde de aile hekimliği uzmanları lehine anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu durum aile hekimliği uzmanlık eğitiminde özellikle Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon olmak üzere klinik rotasyonların, hekimlerin D vitamini eksikliği ve osteomalazi konusundaki farkındalığını artırmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hekimlere yönelik hizmet içi eğitimlerin artırılması, özellikle pratisyen aile hekimlerinin bu konuda desteklenmesi ve aile hekimleri için D vitamini eksikliği ve sık görülen ilişkili hastalıklara yönelik oluşturulabilecek klinik kılavuzların, hekimlerin bu konudaki farkındalığının artmasına yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalar ve oluşturulan ulusal kılavuzlara göre 19-70 yaş arasındaki erişkinlerin minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, 70 yaş üzerinde 800 IU, optimal D vitamini seviyelerini sağlamak için 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir. D vitamini eksikliği tedavisinde idame doz 1500-2000 IU/gün olarak belirlenmiş olup, 25(OH)D düzeyi 20ng/ml altında saptandığında 6-8 hafta 50000 IU/hafta ile yükleme doz uygulanmalıdır (4) (89). Günlük uygulama serum 25(OH)D seviyelerini yükseltmede daha etkilidir, fakat haftalık uygulama kullanım kolaylığı nedeniyle sıklıkla tercih edilebilmektedir (138). Tedavi hedefi olarak serum 25(OH)D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmak istenmektedir (4) (89). Bizim çalışmamıza katılan hekimlerin yaklaşık %50’si tedavi hedefi olarak 30-50 ng/ml seviyesini uygun görmektedir. Costa-Fernandes ve arkadaşları tarafından yayınlanan sonuçlara göre, İngiltere’de sağlık profesyonellerinin D vitamini eksikliği yönetimi konusunda bilgi seviyesi yeterli bulunmuştur. Çalışmaya göre pediatristlerin %75’inin ve pratisyen hekimlerin %65’inin D vitamini eksikliğinde idame ve tedavi dozlarını doğru bir şekilde tanımlamıştır (139). Başka bir çalışmada Hartum’dan (Sudan) reçete yazan doktorların D vitamini eksikliği tedavisi konusunda genel bilgisi zayıf olarak değerlendirilmiştir (140). Bizim çalışmamızda da hekimlerin tedavi dozu konusundaki bilgileri yetersiz olarak değerlendirildi. Hekimlerin sırasıyla yaklaşık %30 ve %40’ının, yükleme ve idame tedavi dozu tercihleri literatürle uyumluydu. Ayrıca yükleme dozu tercihleri incelendiğinde hekimlerin %31’inin yükleme dozu önermediği dikkat çekmektedir. Bu sonuçlara göre, yükleme doz önerme oranının düşük olduğu, yükleme ve idame önerenlerin doz miktarı konusunda farklı yaklaşımlarının olduğunu söyleyebiliriz.

Sağlıklı yetişkinlere doğru takviye dozunu öneren hekimlerin oranı da %36 olarak belirlenmiştir. Katılımcıların meslek yılına göre değerlendirildiğinde sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi öneren hekimlerin oranı tecrübe arttıkça azalmaktaydı. Bu durum D vitamini hakkında gelişmelerin yakın zamanda artış göstermiş olması ve hekimlerin güncel bilgileri yeterince takip edememeleri nedeniyle olabilir.

D vitamini eksikliği tedavisinde çalışmaya katılan hekimlerin en fazla tercih ettikleri D vitamini formu sırasıyla oral damla ve oral kapsüldü. Son yıllarda oral kapsül, kullanım kolaylığının da etkisiyle, bizim çalışmamızda da hekimlerin tercihlerinde önemli bir paya sahipti. Meslek yılına göre de değerlendirildiğinde, meslek yılı azaldıkça (daha genç hekimlerin) damla formu yerine kapsül formu tercihi artmaktaydı. Aile hekimliği uzmanları daha çok kapsül formu tercih ederken pratisyen aile hekimleri daha çok damla formunu tercih ediyordu. Günümüzde artık tedavide belirgin yeri olmayan oral ampul formunu 3 pratisyen aile hekimi tercih ettiğini belirtti.

Çalışmamıza göre sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi öneren kadın hekimler, erkek hekimlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı. Yine çalışmamızda gebelere ve emzirenlere D vitamini takviyesi önermeyen sadece 1 kadın hekim varken (%1), erkek hekimlerde 8 kişiydi (%7,8). Bu durum, kadın doktorların erkek doktorlara göre tıbbi yönergelere ve önerilen önleme stratejilerine uyma olasılığının yüksek olduğunu gösteren araştırmalarla desteklenmektedir (141). Aynı zamanda, bazı araştırmacılara göre kadın doktorlar erkek doktorlardan daha fazla tıbbi destek ürünü önermektedir (142).

Erişkin popülasyonda D vitamini eksikliği kadınlarda daha sık görülmektedir (143). Yapılan araştırmalarda ülkemizde de D vitamini eksikliği özellikle kadınlarda sık görülmektedir. 14-44 yaş arası 48 kadında yapılan bir araştırmada giyim şekillerine göre %40 ile %60 oranında D vitamini eksikliği saptanmıştır (144). 20 yaş üzeri 391 erişkinde yapılan bir araştırmada, D vitamini eksikliği %75 oranında saptanmıştır ve kadınlarda erkeklerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (49). D vitamini eksikliği kadınlarda sık görülmekle birlikte, gebelikte fetüsün büyüme ve gelişme için D vitamini gereksinimi nedeniyle eksikliğe daha da duyarlı hale gelmektedir. Annenin D vitamini depoları gelişmekte olan fetüs için tek D vitamini kaynağıdır (145). Ülkemizde 2011 yılından itibaren gebelere D vitamini desteğinin verilmesi önerilmektedir. Türkiye’de sağlık çalışanlarıyla yapılan bir çalışmada katılımcıların %55,6’sı gebelere D vitamini desteği önermekte iken, aile hekimliği uzmanlarının D vitamini desteği önerme oranı (%66,7) diğer gruplardan daha yüksek tespit edilmiştir (146). Bizim

Çalışmamızda katılımcıların %95,5'i gebelere ve emziren annelere D vitamini desteği önerdiğini belirtmiştir.

Sonuç olarak aile hekimleri arasında D vitamini eksikliği teşhisi ve tedavisi için tek tip bir yaklaşım bulunmamaktadır. Reçete seçeneklerinde, dozlama sıklığında ve dozlama süresinde büyük farklılıklar görölmektedir. D vitamini seviyesinin normal aralığı ve D vitamini eksikliğinin tedavisine yönelik dozlar konusunda tam bir netlik yoktur. Bir bütün olarak ele alındığında, sonuçlarımız aile hekimlerinin özellikle D vitamini tedavisi konusunda daha fazla eğitime ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Ayrıca D vitamini hakkındaki bilgiler hızla geliştiği için, doktorların bilgisini tazelemek ve güncellemek adına hizmet içi eğitimler sürekli tıp eğitiminin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmaya katılan hekimlerin %49'u kadın, %51'i erkekti.
- Çalışmaya katılan hekimlerin %58,9'u pratisyen aile hekimi, %41,1'i aile hekimliği uzmanıydı.
- Çalışmaya katılan hekimlerin meslek yılları karşılaştırıldığında, %44,6'sı on yıldan azken %55,4'ü on yıldan fazlaydı.
- Katılımcıların D vitamini eksikliği yönetiminde kendi yeterlilik seviyelerine ilişkin sonuçlar incelendiğinde aile hekimliği uzmanları, pratisyen aile hekimlerine göre kendilerini daha yeterli hissediyorlardı.
- Katılımcıların D vitamini eksikliğine yaklaşımlarıyla statü, meslek yılı ve cinsiyetleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur;
- Sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi öneren aile hekimliği uzmanları, pratisyen aile hekimlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı.
- Katılımcıların meslek yılına göre değerlendirildiğinde sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi öneren hekimlerin oranı tecrübe arttıkça azalmaktaydı.
- Çalışmamıza göre sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi öneren kadın hekimler, erkek hekimlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı.
- Aile hekimliği uzmanlarının osteomalazi konusunda farkındalığı, pratisyen aile hekimlerine göre anlamlı derecede fazlaydı.
- Osteomalazi konusunda farkındalık ölçeği önermelere verilen doğru cevaplar uzman hekimler ve tecrübeli hekimler lehine daha yüksek bulunmuştur.
- Tüm toplumu kapsayacak şekilde koruyucu sağlık hizmeti sunan aile hekimlerinin, çağımızın en önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olan D vitamini eksikliği konusunda daha bilinçli olması ve daha etkin rol alması gereklidir. Bu konuda bilimsel toplantılar ve kılavuzların sayısı, kalite ve erişilebilirliğinin artırılmasına ve daha kapsamlı bilimsel araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca D vitamini hakkındaki bilgiler hızla geliştiği için, sürekli tıp eğitiminin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır.
- Bir bütün olarak ele alındığında, sonuçlarımız doktorların osteomalazi, D vitamini eksikliği ve tedavisi konusunda daha fazla eğitime ihtiyacı olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol. Rev.* 2016; 96: 365–408.
2. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A Global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(7):720–55.
3. Zgliczyński WS, Rostkowska OM, Sarecka-Hujar B. Vitamin D Knowledge, Attitudes and Practices of Polish Medical Doctors. *Nutrients* 2021; 13(7): 2443.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2022.
5. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 624: 55–71.
6. Leboff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fractures. *JAMA.* 1999; 281:1505-1511.
7. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: A systematic review. *QJM.* 2005; 98:667-676.
8. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health—The missing vitamin in humans. *Pediatrics and Neonatology.* 2019; 60(3):237-244.
9. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Canadian Family Physician.* 2007; 53.5: 841-854.
10. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics.* 2001; 107:E53.
11. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin d metabolism. *Int J Mol Sci* 2020; 21:1–19.
12. Nair R and Maseeh A. Vitamin D: the “sunshine” vitamin. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2012; 3:118-126.
13. Harvard School of Public Health Nutrition Source. Vitamin D and health. Available from: <http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-shouldyou-eat/vitamin-d/index.html>.

14. McCollum EV. A History of Nutrition The Riverside Press: Cambridge, MA, 1957; 234–236.
15. O’Riordan JL, Bijvoet OL. Rickets before the discovery of vitamin D. BoneKEy Reports. 2014; 3: 478.
16. Chick H, Dalyell EJ, Hume M, Smith HH, Mackay HMM. The aetiology of rickets in infants: prophylactic and curative observations at the Vienna University Kinderklinik. Lancet. 1922; 2: 7-11.
17. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on the experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. J Biol Chem. 1922; 53:293–298.
18. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and novel actions. Annals of Nutrition and Metabolism, 2018; 72(2), 87-95.
19. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012; 95:1357-64.
20. Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. Frontiers in plant science 2013; 4, 136.
21. Itkonen ST, Erkkola M, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D fortification of fluid milk products and their contribution to vitamin D intake and vitamin D status in observational studies—A review. Nutrients. 2018; 10(8), 1054.
22. Tarakçı Z, Dervisoglu M. Vitamin D, Beslenme Önem ve Gıdalarda Zenginlestirmesi. Türkiye 9. Gıda Kongresi; 2006.
23. Pludowski, Pawel, 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.
24. Tuckey RC, Cheng CY, Slominski AT. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2019; 186, 4-21.

25. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014; 21(3):319–329.
26. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:694-7.
27. Horst RL, Reinhardt TA, Reddy S. Vitamin D metabolism. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D.* London, United Kingdom: Elsevier Academic Press, 2005; 15–36.
28. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem.* 2003; 278(39):38084-93.
29. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition.* 2014; 80(6), 1689-1696.
30. 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 current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008; 122(2):398-417. : s.n.
31. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2):471-8.
32. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, Deluca HF. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110: 15650–15655. .
33. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116(8):2062- 72.
34. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):266–81.
35. Vu L.H., et al. Serum vitamin D levels in office workers in a subtropical climate. *Photochemistry and Photobiology.* 2011; 87.3: 714-720.
36. Christakos S, Liu Y, Dhawan P, Peng X. The calbindins: calbindin-D_{9K} and calbindin-D_{28K}. Feldman D Pike JW Glorieux FH eds. *The calbindins: calbindin-D_{9K} and calbindin-D_{28K}.* Vitamin D. 2nd ed. London:Elsevier; 2005. 721–735 .

37. Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D actions to regulate calcium and skeletal homeostasis. *Clinical biochemistry*. 2012; 45(12), 880-886.
38. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004.
39. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15(6):567–79.
40. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78:1193-231.
41. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):1911-30.
42. Holick, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*. 2009; 19(2), 73-78.
43. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:53–58.
44. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res*. 2021; 33(1):19-24.
45. Gallagher JC, Sai A, Templin T, 2nd, et al. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012; 156:425–437.
46. Narang NK, Gupta RC, Jain MK. Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 1984; 32:185–188.
47. Buckley AJ, Hannoun Z, Lessan N, Holick MF, Barakat MT. Environmental determinants of previtamin D synthesis in the United Arab Emirates. *Dermato-endocrinology*. 2017; 9(1), e1267079.
48. Rizzoli R. Hypercalcemia: other causes than primary hyperparathyroidism. *Encycl Endocr Dis*. 2019; 4:160–167.

49. Hekimsoy Z., et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*. 2010; 10: 1-7.
50. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Bmj*. 2014; 348, g2035.
51. Shaker, Joseph L., and Leonard Deftos. "Calcium and phosphate homeostasis." *Endotext* [Internet] (2023).
52. Baggerly CA, Cuomo RE, French, CB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, McDonnell SL. Sunlight and vitamin D: necessary for public health. *Journal of the American College of Nutrition*. 2015; 34(4), 359-365.
53. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep*. 2008; 10(2):110-7.
54. Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(2):604–607.
55. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:22–28.
56. Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, et al.; Society for Adolescent Health and Medicine. Position Paper of the Society for Adolescent Health and Medicine: medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults. *J Adolesc Health*. 2015; 56(1):121–125. : s.n.
57. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26(1): 1-16.
58. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10):CD006944.
59. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Ann J Med* 1993; 95(5):519-523.
60. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:353–373.

61. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged \geq 60 y. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:752–758.
62. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004; 291:1999–2006.
63. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(12):2291-300.
64. noaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008; 37:113–119.
65. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, et al. High-dose vitamin D₃ during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377(9761):242–250.
66. Camargo CA, Jr., Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011; 127(1):e180–e187.
67. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics.* 2011; 127(6):1513-1520.
68. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; 356:i6583.
69. Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxyvitamin D levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3:251–5.
70. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ: Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2016; 8:E789.

71. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger K, Radnaakhand N, Khandsuren B: Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:831-835 e831.
72. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD005205.
73. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(6 Suppl):1717–1720.
74. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Iowa Women's Health Study Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:72–77.
75. Costenbader KH, Feskanich D, Benito-Garcia E, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 2007.
76. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006; 296:2832–2838.
77. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48:1247–1257.
78. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007; 20:713–719.
79. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005; 28:1228–1230.
80. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:136–141.
81. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1633–1637.
82. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Women's Health Initiative Investigators Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007; 115:846–854.

83. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1730–1737.
84. Tangpricha V, Spina C, Yao M, et al. Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *J Nutr.* 2005; 135:2350–2354.
85. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:1586–1591.
86. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155(12):827.
87. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5387–5391.
88. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of Vitamin D deficiency. *BMJ* 2010; 340:142-7.
89. Institute of Medicine. Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released November 30, 2010.
90. Francis RM, Selby PL. Osteomalacia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1997; 11(1):145-63.
91. Uday S, Höglér W. Rickets and osteomalacia. In: Huhtaniemi I, Martini L, editors. Reference module in biomedical sciences. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Inc; 2018.
92. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a Result of Vitamin D Deficiency. *Endocrinol Metab Clin.* 2010; 39: 321–331.
93. Bouillon R, Antonio L, Olarte OR. Calcifediol (25OH Vitamin D3) Deficiency: A Risk Factor from Early to Old Age. *Nutrients.* 2022; 14; 1168.
94. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, et al. Pathogenesis and Diagnostic Criteria for Rickets and Osteomalacia—Proposal by an Expert Panel Supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab.* 2015; 33: 467–473. : s.n.

95. McKee MD, Buss DJ, Reznikov N. Mineral Tessellation in Bone and the Stenciling Principle for Extracellular Matrix Mineralization. *J Struct Biol.* 2022; 214(1):107823.
96. Jannin A, Kerlan V, Desailoud R. Endocrinology of Bone Mineralization: An Update. *Ann Endocrinol(Paris).* 2022; 83:46–53.
97. Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23.23: 14896.
98. Vieth R. Weaker Bones and White Skin as Adaptions to Improve Anthropological “Fitness” for Northern Environments. *Osteoporos Int.* 2020; 31: 617–624.
99. Bhadada SK, Rao SD. Role of Phosphate in Biomineralization. *Calcif Tissue Int.* 2021; 108: 32–40. .
100. Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR Plus.* 2018; 2: 121–133.
101. Allan PJ, Lal S. Metabolic Bone Diseases in Intestinal Failure. *J Hum Nutr Diet.* 2020; 33: 423–430.
102. Panda A, Das CJ, Baruah U. Imaging of Vertebral Fractures. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18: 295–303.
103. Wáng YXJ, Santiago FR, Deng M, Nogueira-Barbosa MH. Identifying Osteoporotic Vertebral Endplate and Cortex Fractures. *Quant Imaging Med Surg.* 2017; 7: 555–591. .
104. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D Myopathy without Biochemical Signs of Osteomalacic Bone Involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000; 66: 419–424.
105. Abdelrazek S, Szumowski P, Rogowski F, Kociura-Sawicka A, Mojsak M, Szorc M. Bone Scan in Metabolic Bone Diseases. Review. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012; 15: 124–131.
106. Collins MT, Marcucci G, Anders H-J, Beltrami G, Cauley JA, Ebeling PR, et al. Skeletal and Extraskelatal Disorders of Biomineralization. *Nat Rev Endocrinol.* 2022; 18: 473–489. .
107. Maria Sitta, Stella V.A Cassis, Nidia C Horrie, Rosa M.A Moyses, Vanda Jorgetti, Luiz EG. Letter to the editör: Osteomalacia and vitamin D deficiency in the elderly 2009; 64:156-8.

108. Hutchison FN, Bell NH. Osteomalacia and rickets. *Semin Nephrol.* 1992; 12:127-145.
109. Wielen RP, Löwik MR, Berg H, Groot LC, Haller J et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346:207-10.
110. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 394–415.
111. Bouillon R. Comparative Analysis of Nutritional Guidelines for Vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13: 466–479. .
112. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
113. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients.* 2020; 12: 1617.
114. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? *Nutrients* 2019; 11: 1016.
115. Magarey A, Baulderstone L, Yaxley A, Markow K, Miller M. Evaluation of Tools Used to Measure Calcium and/or Dairy Consumption in Adults. *Public Health Nutr.* 2015; 18: 1225–1236.
116. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, Rao DS. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther.* 1999; 6:313–321.
117. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Manfrini S, Trimboli P, Vescini F, et al. Calcium Citrate: From Biochemistry and Physiology to Clinical Applications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20: 353–364.
118. Huybers S, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 292:G92–G97.
119. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, et al. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20:239–246.

120. Hassan M, Khan MS, Rehan M, Tariq T, Jawa A, Waqar SH. Knowledge attitude and practices about the management of vitamin d deficiency among doctors in pakistan. *Pakistan Journal of Medical Research*. 2018; 57(2); 55-39.
121. Al-Amri F, Gad A, Al-Habib D, Ibrahim AK. Knowledge, Attitude and Practice Regarding Vitamin D Among Primary Health Care Physicians in Riyadh City, Saudi Arabia, 2015. *World J. Food Sci. Technol*. 2017; 1(2);47–55.
122. Toprak GD, Hatun Ş. D Vitamini Yetersizliği ve D Vitamini Desteği Konusunda Pratisyen Hekimlerin Tutumları. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2004; 13: 16–18.
123. Bonevski B, Girgis A, Magin P, Horton G, Brozek I, Armstrong B. Prescribing sunshine: a cross-sectional survey of 500 Australian general practitioners' practices and attitudes about vitamin D. *Int J Cancer*. 2012; 130(9):2138–45.
124. Reeder AI, Jopson JA, Gray AR. "Prescribing sunshine": a national, cross-sectional survey of 1,089 New Zealand general practitioners regarding their sun exposure and vitamin D perceptions, and advice provided to patients. *BMC family practice*. 2012; 13: 85.
125. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013; 5(1):51–108.
126. National Osteoporosis Society. UK lacks knowledge on vitamin D. London (England): National Osteoporosis Society; 2009.
127. American Academy of Dermatology. Position statement on vitamin D. 2009.
128. Monserrat-García, M. T., et al. RF-Insufficient Exposure to Sunlight and Global Mortality: Should We Advise Against or Recommend Sun Exposure?. *Actas Dermo-sifiliograficas* 108.3 2017; 257-258.
129. Greiller, Claire L., and Adrian R. Martineau. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 7.6 2015; 4240-4270.
130. Siddiqui, Maheen, et al. Immune modulatory effects of vitamin D on viral infections. *Nutrients* 12.9 2020; 2879.
131. Sowah et al. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health* 2017; 17:519.

132. Mekonnen W. et al. Knowledge, attitude and practice of health care workers on measuring adult vitamin D level, diagnosis of deficiency, and management of consequent health conditions in three ecologies of Ethiopia: A cross-sectional study. *BMC nutrition*. 2020; 6, 1-14. : s.n.
133. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1).
134. Rodd C, Sokoro A, Lix LM, Thorlacius L, Moffatt M, Slater J, Bohm E. Increased rates of 25-hydroxy vitamin D testing: Dissecting a modern epidemic. *Clin. Biochem*. 2018; 59, 56–61.
135. Kopes-Kerr C. Should family physicians screen for vitamin D deficiency? No Screening is unnecessary and routine supplementation makes more sense. *Am Fam Physician* 2013; 87(8): 541B-541C.
136. Lyman D. Undiagnosed Vitamin D Deficiency in the Hospitalized Patient. *Am Family Physician* 2005; 71:2.
137. M. Çidem S. Kara H. Sarı M. Özkaya İ. Karacan Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013; 4 (4): 488-491.
138. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips PT. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19(5): 663-71.
139. Costa-Fernandes, N., et al. Awareness, knowledge and practice of vitamin D deficiency amongst health care professionals in northwest London. *Archives of Disease in Childhood* 99.Suppl 1 2014; A25.
140. Saeed, Ali Awadallah, et al. Knowledge, attitude, and practice regarding Vitamin D deficiency among community pharmacists and prescribing doctors in Khartoum city, Sudan. *Matrix Science Pharma* 4.2 2020; 41-44.
141. Baumhäkel M, Müller U, Böhn M. Influence of gender of physicians and patients on guideline-recommended treatment of chronic heart failure in a cross-sectional study. *European journal of heart failure*. 2009; 11(3), 299-303.

142. Orzella, Letizia, et al. Physician and patient characteristics associated with prescriptions and costs of drugs in the Lazio region of Italy. *Health Policy* 95.2-3 2010; 236-244.
143. Heidari B, Haji Mirghassemi MB. Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. *Caspian J Intern Med* 2012; 3:535-540.
144. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23(3):173-7.
145. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2018; 58(5), 755-769.
146. Elitok G, Bulbul L, Evcı M, Zubarioglu U, Toraman T, Acar DB, Bas EK, Uslu S, Bulbul A. Evaluation of health care professionals' knowledge and attitudes regarding maternal vitamin D supplementation *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2017; 51(1):48-55.

8.EKLER

8.1. Ek.1 Anket Formu



ONLİNE ANKET FORMU

D Vitamini eksikliği ve Osteomalazi hakkında aile hekimlerinin bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı tarafından yürütülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız; Türkiye'deki aile hekimlerinin D vitamini eksikliği ve osteomalazi hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmektir. Ankete vereceğiniz yanıtlar araştırmacılar dışında hiç kimse tarafından okunmayacak ve sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. Katkılarınızdan dolayı teşekkür ederim.

Doç. Dr. Zerrin Gamsızkan

Dr. Volkan Murat Samancı

1. Cinsiyetiniz

- Kadın
- Erkek

2. Yaşınız

-

3. Aile hekimi olarak statünüz?

- Uzman
- Pratisyen

4. Çalıştığınız birim?

- ASM
- TSM
- Devlet Hastanesi
- Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- Üniversite

5. Meslek hayatınızda kaçınıcı yılınız?

- 0-5 yıl
- 5-10 yıl
- 10-20 yıl
- >20 yıl

6. D vitamini eksikliği yönetiminde kendi yeterlilik seviyenizi 0'dan 10'a kadar puan verecek olsanız nasıl değerlendirirsiniz? (0 en düşük, 10 en yüksek bilgi düzeyini ifade etmektedir)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. D vitamini eksikliği ve osteomalazi ile ilgili hizmet içi eğitim aldınız mı?

- Evet
- Hayır

8. D vitamini eksikliği ile ilgili klinik kılavuzlar faydalı olacaktır.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

9. Sizde aile sağlığı merkezlerinde serumda 25(OH)D düzeyleri bakılması gerekli midir?

- Evet
- Hayır

10. Çalıştığınız kurumda serumda 25(OH)D düzeyleri bakabiliyor musunuz?

- Evet
- Hayır

11. Poliklinik uygulamalarınızda D vitamini eksikliği ile ne sıklıkta karşılaşıyorsunuz?

- Her zaman
- Sıklıkla
- Ara sıra
- Hiçbir zaman

12. Vitamin D eksikliği için toplum taraması yapılmalıdır.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

13. Hangileri için D Vitamini önemlidir? (birden fazla şık tercih edebilirsiniz)

- Kemik
- Kas
- Kardiyovasküler sistem
- Bağışıklık sistemi
- Beyin
- Cilt

14. D vitamini eksikliği belirtileri/semptomları hangileri olabilir? (birden fazla şık tercih edebilirsiniz)

- Yorgunluk
- Kemik hassasiyeti
- Yaygın kas ağrısı
- Yürüme bozukluğu
- Kas güçsüzlüğü
- Asemptomatik

15. D vitamini eksikliği için sık görülebilen risk faktörleri hangileridir? (birden fazla şık tercih edebilirsiniz)

- Kapalı yaşam tarzı
- Yaşlılık
- Vejetaryen beslenme
- Obezite
- Koyu cilt rengi
- Genetik
- Kronik böbrek yetmezliği hastaları
- Kronik Karaciğer hastaları

16. D vitamini içeren gıdaları tüketerek günlük D vitamini ihtiyacımızı karşılayabiliriz.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

17. Güneş koruyucusu kullanmak ciltten D vitamini sentezini engeller.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

18. Yeterli D vitamini almaktansa güneşten uzak durmak daha önemlidir.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

19. Ülkemizde D vitamini emilimi için uygun saatler 10:00-15:00 arasındır.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

20. 25-OH D vitamini seviyesine göre ne zaman eksiklik olduğunu düşünürsünüz?

- <10
- <20
- <30
- <40
- <50

21. D vitamini eksikliğinden şüphelendiğinizde diğer laboratuvar tetkiklerinden hangilerini istersiniz? (birden fazla şık tercih edebilirsiniz)

- Hemogram
- Kreatinin
- Üre
- ALT
- AST
- GGT
- ALP
- Sodyum
- Potasyum
- Magnezyum
- Kalsiyum
- Fosfor
- Albümin
- TSH
- T4
- CRP
- Parathormon
- Kalsitonin

22. Tedavi hedefi olarak hangi 25-OH D vitamini seviyesi uygundur?

- 10-30
- 20-40
- 30-50
- 50-100
- >100

23. Polikliniğinize başvuran hastalara D vitamini takviyesi öneriyor musunuz?

- Her zaman öneriyorum
- Sıklıkla öneriyorum
- Ara sıra öneriyorum
- Hiç önermiyorum

24. Polikliniğinize başvuran hastalara D vitamini takviyesi hangi durumlarda önerirsiniz?

- Sadece eksiklik teşhisi konan hastalara
- Sadece sonbahar ve kış aylarında
- Hastaların çoğuna

25. Sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi önerir misiniz?

- Evet
- Hayır

26. Sağlıklı yetişkinlere D vitamini takviyesi hangi dozda önerirsiniz?

- 600 IU/gün
- 1000 IU/gün
- 2000 IU/gün
- 3000 IU/gün
- 4000 IU/gün
- Diğer

27. Eksikliği teşhis edilen yetişkinlere D vitamini takviyesi önerir misiniz?

- Evet
- Hayır

28. D vitamini eksikliği tedavisinde yükleme dozu tercihiniz nasıl olmaktadır?

- Yükleme doz uygulamıyorum
- 4000 IU/gün
- 7000 IU/gün
- 20000 IU/hf
- 50000 IU/hf
- 150000 IU/hf
- 300000 IU/ay

29. D vitamini eksikliği tedavisinde idame dozu tercihiniz nasıl olmaktadır?

- 400 IU/gün
- 1000 IU/gün
- 2000 IU/gün
- 4000 IU/gün
- 7000 IU/gün
- 30000 IU/hafta
- 50000 IU/hafta
- 100000 IU/hafta

30. D vitamin eksikliği tedavisinde D vitamini formlarından en çok hangisini tercih ediyorsunuz?

- Oral damla
- Oral tablet
- Oral kapsül
- Oral ampul
- İntramuskuler ampul

31. Gebelere ve emziren annelere D vitamini desteği öneriyor musunuz?

- Evet
- Hayır

32. Yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu olan bir hastada osteoporozdan daha çok osteomalazi akla gelmelidir.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

33. D vitamini eksikliği osteomalazinin en yaygın nedenidir.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

34. Osteomalazide görülebilen laboratuvar bulguları hangileridir? (birden fazla şık tercih edebilirsiniz)

- Düşük serum kalsiyum düzeyi
- Düşük 25-OH d vitamini düzeyi
- Düşük serum fosfor düzeyi
- Artmış ALP düzeyi

35. Osteomalazi düşünülen bir hastada tanıyı desteklemek için ilk kemik mineral yoğunluğu istenmelidir.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

36. Osteomalazi gelişikten sonra tedavisi olmayan bir hastalıktır.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok

37. Osteomalazide D vitamini ve kalsiyum tedavisi çoğu hastada etkili olmaktadır.

- Katılıyorum
- Katılmıyorum
- Fikrim yok