



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



**GÜNEŞ KREMİNE EKLENEN D VİTAMİNİNİN RATLARDA  
PLAZMA D VİTAMİNİ METABOLİTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**HAYRETTİN KARA**

**(DOKTORA TEZİ)**

**BURSA-2021**



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



**GÜNEŞ KREMİNE EKLENEN D VİTAMİNİNİN RATLARDA  
PLAZMA D VİTAMİNİ METABOLİTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hayrettin KARA**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMANLAR:**

**Prof. Dr. Ümit POLAT**

**Doç. Dr. Özgür BAYKAN**

**BURSA-2021**

**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Doktora tezi olarak sunduğum “Güneş Kremine Eklenen D Vitamininin Ratlarda Plazma D Vitamini Metabolitleri Üzerine Etkisi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Hayrettin KARA**

**30.11.2021**

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

30/11/2021

**Adı Soyadı:** Hayrettin KARA

**Anabilim Dalı:** Veteriner Biyokimya

**Tez Konusu:** “Güneş Kremine Eklenen D Vitamininin Ratlarda Plazma D Vitamini Metabolitleri Üzerine Etkisi”

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	■	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	■	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	■	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	■	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	■	<input type="checkbox"/>	

### DANIŞMAN ONAYI

**Prof. Dr. Ümit POLAT**

**İmza:**

**Doç. Dr. Özgür BAYKAN**

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

<b>Dış Kapak</b>	
<b>İç Kapak</b>	
<b>ETİK BEYANI</b> .....	II
<b>TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU</b> .....	III
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	IV
<b>TÜRKÇE ÖZET</b> .....	VI
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	VII
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	5
2.1. D Vitamini Tarihçesi .....	5
2.2. D Vitamini Metabolizması ve Etkileri .....	7
2.2.1.D Vitamini Reseptörü .....	13
2.2.2. D Vitamininin İskelet Sistemi Üzerine Etkileri .....	16
2.2.3. D Vitamininin İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri .....	19
2.3. D Vitamini Kaynakları .....	23
2.4. D Vitamini Eksikliği .....	25
2.4.1. D Vitamini Eksikliği Prevalansı .....	26
2.4.2. D Vitamini Eksikliği Etiyolojisi .....	28
2.4.3. D Vitamini Eksikliğin Önlenmesi ve Tedavisi .....	30
2.5. Güneş Koruyucu Krem Kullanımı ve D Vitamini İlişkisi .....	34
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	36
3.1. Deney Hayvanları .....	36
3.2. Kullanılan Araç Gereçler .....	36
3.3. Kullanılan Malzemeler .....	37
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Uygulamalar .....	37
3.5. Örneklerin Toplanması .....	42
3.6. Biyokimyasal Ölçümler .....	42
3.7. Histopatolojik Değerlendirme .....	45
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi .....	45
<b>4. BULGULAR</b> .....	47
4.1. Biyokimyasal Bulgular .....	47
4.2. Histopatolojik Bulgular .....	56

<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>58</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>64</b>
<b>7. SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>78</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>80</b>
<b>9. TEŞEKKÜR .....</b>	<b>85</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>86</b>

## TÜRKÇE ÖZET

Çoğunluğu güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenen D vitamini, eser miktarlarda doğal besinlerden alınabilir. Güneş ışınlarından faydalanmayı kısıtlayan faktörlerden dolayı D vitamini eksikliği küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. D vitamini takviyesi için mevcut yaklaşımlar oral alımlarla sınırlıdır. Bu deneysel çalışmada ise D vitamini eklenmiş güneş koruyucu krem uygulamasının, serum D vitamini metabolitleri üzerine etkileri incelenmiştir.

Çalışmada 40 adet 8 haftalık Wistar Albino ırkı erkek rat kullanıldı. Biyokimyasal parametrelerin başlangıç değerlerini saptamak için 8 adet hayvan (B Grubu) kurban edildi. Geriye kalan 32 hayvan, sadece sırt kısımlarına tıraş işlemi uygulanan T grubu; tıraşlanan bölgeye sadece D<sub>3</sub> vitamini uygulanan TD grubu; tıraşlanan bölgeye sadece güneş koruyucu krem uygulanan TG grubu; tıraşlanan bölgeye D<sub>3</sub> vitamini eklenmiş güneş koruyucu krem uygulanan TDG grubu olarak randomize 4 gruba ayrıldı. 8 hafta süren uygulamalar sonunda serum 25(OH)D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> ve 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> seviyeleri saptandı. Tıraş edilen bölgelerden alınan deri örnekleri histopatolojik olarak incelendi.

Tüm hayvanların serum 25(OH)D<sub>2</sub> değerleri eser düzeyde bulunmuş ve değerlendirmeye alınmamıştır. B, T, TD, TG, TDG gruplarının serum 25(OH)D<sub>3</sub> değerleri (ortalama±SS) ise sırasıyla 17,7±5,7; 13,5±3,1; 54,1±13,0; 19,6±2,7; 67,2±16,5 ng/mL olarak belirlenmiştir. Serum 25(OH)D<sub>3</sub> değerleri açısından hem T grubu ile TD grubu arasında (p<0,001), hem de TG ile TDG grubu arasında (p=0,002) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Serum 25(OH)D<sub>3</sub> ile 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> parametreleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0,772; p<0,001). Gruplar arasında histopatolojik açıdan ise (vasküler proliferasyon, sabsöz gland hiperplazisi, inflamatuvar yanıt ve epitelyal kalınlık) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Bu çalışma ile güneş koruyucu kreme eklenen D vitaminin transdermal etkinlik göstererek serum D vitamini düzeylerini yükselttiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini, güneş kremi, rat.

## İNGİLİZCE ÖZET

Vitamin D, most of which is synthesized in the skin under the influence of sunlight, can be obtained from natural foods in trace amounts. Vitamin D deficiency has become a global health problem due to factors that limit the use of sunlight. Current approaches for vitamin D supplementation are limited to oral intakes. In this experimental study, the effects of sunscreen cream with added vitamin D on serum vitamin D metabolites were investigated.

In the study 8-weeks-old Wistar Albino male rats were used. Eight animals (Group B) were sacrificed to determine the initial values of biochemical parameters. Remaining 32 animals were randomly divided into 4 groups. T group with only dorsal shaving; TD group in which only vitamin D<sub>3</sub> was applied to the shaved area; TG group, in which only sunscreen cream was applied to the shaved area; TDG group, in which sunscreen cream with added vitamin D<sub>3</sub> was applied to the shaved area. After 8 weeks of applications, serum 25(OH)D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> and 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels were determined. Skin samples taken from the shaved areas were examined histopathologically.

Serum 25(OH)D<sub>2</sub> values of all animals were found at trace levels and were not included in the evaluation. The mean serum 25(OH)D<sub>3</sub> values of the B, T, TD, TG, and TDG groups were 17.66±5.70; 13.49±3.06; 54.06±13.03; 19.60±2.70; 67.21±16.49 ng/mL respectively. In terms of serum 25(OH)D<sub>3</sub> values, a statistically significant difference was detected between the T group and the TD group (p<0.001), and between the TG and TDG groups (p=0.002). A positive correlation was found between serum 25(OH)D<sub>3</sub> and 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> parameters (r=0.772; p<0.001). No statistically significant difference was observed between the groups in terms of histopathology (vascular proliferation, sebaceous gland hyperplasia, inflammatory response and epithelial thickness).

In conclusion, vitamin D added to sunscreen increased serum vitamin D levels by showing transdermal activity.

**Keywords:** Vitamin D, sunscreen, rat



## 1. GİRİŞ

D vitamini insanlar tarafından değişik kaynaklardan alınabiliyor olsa da, büyük çoğunluğu güneş ışınları aracılığıyla deride sentezlenmeye başlar. Ancak coğrafi konum, mevsim, yaş, ten rengi, güneş koruyucu krem kullanımı, kıyafet tercihi, kapalı alanda bulunma, hava kirliliği gibi faktörler dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de D vitamini eksikliğinin yaygın olarak görülmesine neden olmaktadır. Özellikle son yıllarda, D vitamini eksikliğinin yaygın kanser türleri, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların da dahil olduğu birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğuna dair veriler, bu vitamene olan ilgiyi artırmıştır. D vitamininin iskelet dışı etkilerine dair bulgular net olmamakla birlikte henüz tartışma aşamasındadır. D vitamininin kemik iskelet patolojileri etiyolojisindeki önemli etkileri nedeniyle eksikliği halen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada yaklaşık bir milyar insanın D vitamini eksikliğinden etkilendiği iddia edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Boston Eyaleti'nde yaşayan İşpanyol ve Afrika kökenli adolesan bireylerin %50'sinde serum D vitamini düzeylerinin 20 ng/ml'nin altında olduğu bildirilirken, Maine Eyaleti'nde yaşayan adolesan dönemdeki beyaz kız çocuklarında ise bu oranın %48 olduğu rapor edilmiştir (Gordon, DePeter, Feldman, Grace, & Emans, 2004). ABD'de yapılan başka bir çalışmada ise 15-49 yaş arası Afrika kökenli kız ve kadınların %42'sinin kiş sonunda serum D vitamini düzeylerinin 15 ng/mL'nin altında olduğunu bildirilmiştir (Nesby-O'Dell ve ark., 2002). Ayrıca dünya çapında çocukların %30'unda ve yetişkinlerin %60'ında D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir (Holick, 2017). Ülkemizde yapılan araştırma sonuçlarına göre D vitamini eksikliği veya yetersizliği oldukça yaygındır. 9560 erişkinin D vitamini düzeylerinin incelendiği bir araştırmada, katılımcıların %93'ünde D vitamini eksikliği rapor edilmiştir (Satman ve ark., 2013). Ege bölgesinde yapılan bir çalışmada ise halkın %75'inde D vitamini eksikliği bulunduğu bildirilmiştir

(Hekimsoy ve ark., 2010). İzmir’de bir hastaneye başvuran 8161 birey üzerinde yapılan retrospektif araştırmaya göre değerlendirmeye alınan bireylerin ancak %11,3’ünün yeterli D vitamini seviyesine sahip olduğu görülmüştür (Bozkaya, Örmen, Bilgili, & Aksit, 2017). Son yıllarda ülkemizde D vitamini eksikliğinin önlenmesi konusunda halkımızda ciddi bir bilinçlenme olduğu gözlenmektedir. Şüphesiz basın yayın yoluyla yapılan bilgilendirmeler de bilinç düzeyinin artmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılında bebeklerde, 2011 yılında gebe ve emziren kadınlarda D vitamini düzeylerini artırmaya yönelik programlar başlatılmıştır. Ancak bu grupların dışında kalan erişkinlere yönelik yürütülen bir program bulunmamaktadır. D vitamini düzeyi ancak hastanelere başvuru halinde teşhis edilmekte ve tedavisi için D vitamini preparat kullanımı önerilmektedir. Bu yöntem maliyetli olduğu kadar etkin de değildir (Baykan, & Yaman, 2019).

Gelişmiş ülkelerde D vitamini eksikliği prevalansının ülkemizden daha düşük olmasının önemli nedenlerinden biri, gıdalara yapılan D vitamini ilavesi olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde hem daha geniş kitlelere ulaşılmakta hem de maliyet açısından daha etkin bir çözüm sağlanmaktadır. D vitamininden zenginleştirmenin hangi gıdalarda yapılacağı konusunda literatürlerde farklı çalışmalar yer almaktadır. Bu amaçla, birçok ülkede gıdalara D vitamini eklenmesiyle ilgili çalışmalara, araştırmalara ve hatta yasal düzenlemelere rastlamak mümkündür. Yapılan çalışmalara bakıldığında, toplumda sıklıkla tüketilen gıdalar D vitamini açısından zenginleştirilmekte ve etkileri araştırılmaktadır. Günümüzde ABD ve Kanada’da süt, ekmek ürünleri, portakal suları, tahıllar, yoğurtlar ve peynirler D vitamini ile takviye edilmektedir. İsveç ve Finlandiya’da ise süte D vitamini takviyesi yapılmakta iken, pek çok Avrupa ülkesinde ise tahıl, ekmek ve margarinler D vitamini ile zenginleştirilmektedir (Holick, 2007). Bunların dışında literatürlerde pizza, çedar peyniri gibi farklı ürünlerin D vitamini ile zenginleştirilmesine yönelik çalışmalara rastlanmaktadır (Al-Khalidi, Chiu, Rousseau, & Vieth, 2015; Boivin-Piché, Vuilleumard, & St-Gelais, 2016). Ülkemizde ise maalesef bu konu ile ilgili kapsamlı bir çalışma ve düzenleme bulunmamaktadır. Türk Gıda Kodeksi’nde gıdalara D vitamini, D<sub>2</sub> vitamini (ergokalsiferol) ve D<sub>3</sub> vitamini (kolekalsiferol) formlarında eklenebileceği ifade edilmiştir. İlgili gıda tebliğlerinde ise işlenmiş tahıl bazlı

gıdaların içeriğinde bulunması gereken optimal D vitamini miktarları belirtilmiştir (Küçük, & Yıbar, 2018). Ülkemizdeki yiyecek içecek reyonlarına bakıldığında ise sadece ithal ve çocuklara yönelik ürünlerde D vitamini katkısı gözlenmektedir. Diğer taraftan eczanelerde satılan D vitamini preparatları ise oldukça çeşitlidir. Sprey formlarının bile bulunduğu ve aynı miktarda D vitamini içeriğine sahip preparatların geniş fiyat aralığında satıldığı gözlenmektedir. Bu durum, ülkemizde bu alanda acil bir düzenlemeye ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

D vitamini eksikliğinin risk faktörleri arasında ileri yaş, hava kirliliği, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, obezite, diyetle yetersiz alım ve güneş ışığıyla etkili temasın sağlanamamış olması sayılabilir (Holick, 2017). Güneş ışınlarından doğru şekilde yararlanma, insanlarda D vitamini sentezinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (Barrea ve ark., 2017). Güneş ışınlarından yararlanarak D vitamini ihtiyacının karşılanması; etkili, doğal, ekonomik ve toksik olmayan bir yöntemdir. Ancak güneşe maruz kalınan zaman, mevsim, güneş koruyucu krem kullanımı, ikamet edilen enlem, hava kirliliği, etnik köken, ten rengi, giyim tarzı gibi etkenler güneş ışığı aracılığıyla D vitamini sentezini etkilemektedir. Güneş ışınlarının dik geldiği saatlerde, açık havada, haftada en az 2 kez kol ve bacakların güneşe maruz kalması yeterli D vitamini sağlayabilmektedir (Öncül Börekçi, 2019). Güneş ışınlarının D vitamini sentezindeki avantajlarının yanında cilt kanseri riski oluşturması gibi dezavantajları da vardır. Çoğu cilt kanseri türü için aşırı güneşe maruz kalma ana risk faktörü olduğundan, halk eğitim kampanyalarında güneş ışığına maruz kalmanın sınırlandırılması önerilmektedir. Araştırmalara göre, son yıllarda sadece cilt kanserinden korunmak için değil kırışıklıkların ve yaşlanmanın da önlenmesi adına güneş koruyucu krem kullanımında hem miktar hem de yaygınlık açısından artış olduğu rapor edilmiştir (Ghiasvand, Lund, Edvardsen, Weiderpass, & Veierød, 2015; Heerfordt, Philipsen, Larsen, & Wulf, 2017; Holman ve ark., 2018; Cashman, 2020) Diğer yandan literatürlerde, güneş koruyucu kremlerin güneşten gelen UVB ışınlarını engelleyerek deride D vitamini sentezini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu duruma örnek bir çalışmada, cilde 2mg/cm<sup>2</sup> yoğunluğunda uygulanan 8 koruma faktörlü güneş kreminin deride D vitamini sentezini engellediği rapor edilmiştir (Faurshou ve ark., 2012). Benzer şekilde, iki yıl boyunca 120 hastaya yüksek güneş koruma faktörlü (GKF) güneş koruyucu krem uygulanmış ve

güneş koruyucu krem kullananların kullanmayanlara göre serum 25(OH)D vitamini seviyeleri düşük bulunmuştur (Ulrich ve ark., 2009). Libon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 50 koruma faktörlü güneş kremi uygulanan bireylerde, güneş kremi miktarından bağımsız olarak serum D vitamini düzeylerinde azalma gözlenmiştir (Libon ve ark., 2017). Bunlara ek olarak uzmanlar tarafından cilt patolojileri açısından yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin kullanımının ısrarla önerildiğini de unutmamak gerekir.

Tüm bu veriler ışığında, çağın pandemisi olarak değerlendirilen D vitamini eksikliğinin çözümünde D vitamini zenginleştirmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Gıdaların yanı sıra yaygın olarak kullanılan güneş koruyucu kremlere D vitamini eklenerek, hem cilt kanserinden hem de D vitamini eksikliğinden uzak kalınabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla bu deneysel tez çalışmasında:

- D vitamini eklenmiş güneş koruyucu kremin cilde uygulanmasıyla D vitamini metabolitlerinin serum düzeylerine etkisinin araştırılması,
- Yapılan uygulamanın cilt üzerindeki etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi,
- Güneş koruyucu kremlerin D vitamini üzerindeki dezavantajlarını, bu tür kremlere D vitamini ilavesiyle avantaja çevirebilmenin mümkün olup olmadığının ortaya koyulması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. D Vitamini Tarihçesi

D vitaminin keşfi 1920'li yıllarda gerçekleşmiş olsa da sürecin başlangıcı raşitizm hastalığının ilk tanımlandığı yıllara dayanmaktadır. D vitamini eksikliğinin neden olduğu raşitizm hastalığı antik çağlardan beri bilinmesine rağmen hastalığın ilk tanımı 1650 yılında Glisson tarafından yapılmıştır. Hastalıkla ilgili birçok tedavi önerilmesine rağmen, beslenme ve güneş ışığının tedavide etkili olabileceği uzun yıllar düşünülmemiştir (Wolf, 2004; Norval, 2014).

Sanayileşme sonrası yaşam tarzının değişmesi, güneyden kuzeye göç artışı, hava kirliliği gibi nedenlerle insanların güneş ışığına daha az maruz kalmaları sonucu raşitizm hastalığı özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde epidemik haline gelmiştir. Özellikle İngiltere ve İskoçya'da yaşayanlarda görülmesinden dolayı "İngiliz Hastalığı" olarak da adlandırılmıştır. 1800'lerin başında Sniadecki yaptığı çalışmalarla kentte yaşayan çocuklarda kırsal bölgelerde yaşayan çocuklara göre raşitizm insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiş ve güneş ışığının önemine vurgu yapmıştır (Mozołowski, 1939). 1824 yılında raşitizm tedavisi için ilk kez morina balığı karaciğerinden elde edilen yağ önerilmiştir (Rajakumar, Greenspan, Thomas, & Holick, 2007). Bu çalışmalara benzer şekilde 1890'da Palm, Kuzey Avrupa'nın kentsel bölgelerindeki raşitizm prevalansını, Japonya ve diğer tropik ülkelere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuş ve hastalığı önleyici tedavi olarak güneş ışığını önermiştir (Palm, 1890). Huldchinsky ise, civa lambası kullanarak raşitik çocuklarda iyileşme gözlemlemiştir (Huldchinsky, 1919).

Bazı araştırmacılar ise raşitizm tedavisinde diyetel faktörlere yönelmişlerdir. Hopkins, diyetle yer alan bazı esansiyel bileşenlerin skorbüt ve raşitizm tedavisinde etkili olabileceğini ileri sürmüştür (Hopkins, 1912). 1912 yılında Funk, beslenmeye bağlı bazı hastalıkların yağda veya suda çözünen esansiyel faktörlere bağlı olduğunu düşünmüş ve bu bileşenleri 'vitamin' olarak tanımlamıştır. Ayrıca raşitizm

hastalığının da vitamin eksikliğinden kaynaklanabileceğini belirtmiştir (Funk, 1912). McCollum ve Davis 1913 yılında yaptıkları çalışmada, genç sıçanlarda kseroftalmi gelişimini önleyen yağda eriyen bir maddeyi izole etmişlerdir. Bu maddeye önce ‘yağda çözünen faktör A’ daha sonra ‘A vitamini’ adını vermişlerdir (McCollum, & Davis, 1913; Wolf, 2004). 1919’da Mellanby yaptığı deneysel çalışmalarda köpeklere önce yağsız süt ve ekmek vererek raşitizm geliştirmiş daha sonra tereyağı ve morina karaciğeri yağı vererek tedavi etmiştir. Mellanby çalışmasında raşitizm tedavisinde ‘yağda çözünen faktör A’nın etkili olduğunu savunmuştur (Mellanby, 1919). Ancak kilit rolündeki deney 1922 yılında McCollum ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Isıtılmış morina karaciğeri yağının sıçanlarda kseroftalmiyi iyileştirmediği ancak raşitizmi iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır. Bu maddenin ‘yağda çözünen faktör A’dan farklı olarak, bir ‘anti-raşitik faktör’ olduğunu savunmuşlardır. Daha önce keşfedilen ‘suda çözünen faktör’e B vitamini, ‘antiskorbüt faktör’e C vitamini denildiğinden, ‘anti raşitik faktör’ de ‘D vitamini’ olarak adlandırılmıştır (McCollum, Simmonds, Becker, & Shipley, 1922; Wolf, 2004).

1922 yılında Chick güneş ışığı tedavisinin balık karaciğeri yağı gibi raşitizm tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir (Chick, 1976). 1924’te Steenbock ve Black ise karaciğer, bitkisel yağlar ve maya gibi bazı gıdaların ışınlanma etkisi ile D vitamini aktivitelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Böylece güneş ışığı mı yoksa diyet tedavisi mi ikilemi sona ermiş, her iki yöntemin de etkinliği kanıtlanmıştır (Steenbock, & Black, 1924). D vitaminin izole edilmesi ile ilgili araştırmalar, bitkiler üzerinde yapılan incelemelerle başlayıp deride bulunan D vitaminin öncü formu 7-dehidrokolesterolün elde edilmesi ile devam etmiştir. Daha sonra bitkisel kökenli olan D vitamini “D<sub>2</sub>”, hayvan kökenli deride yapılan D vitamini “D<sub>3</sub>” olarak adlandırılmıştır (Jones, 2018). 1920’lerin sonunda Adolf Windaus, D vitamininin öncül yapılarının güneş ışınları etkisiyle D vitaminine dönüştüğünü kanıtlamış ve bu çalışması ona 1928 Nobel Ödülünü kazandırmıştır (Wolf, 2004). D<sub>3</sub> vitamininin kimyasal sentezi ise 1930’ların sonunda gerçekleştirilmiştir (Jones, 2018).

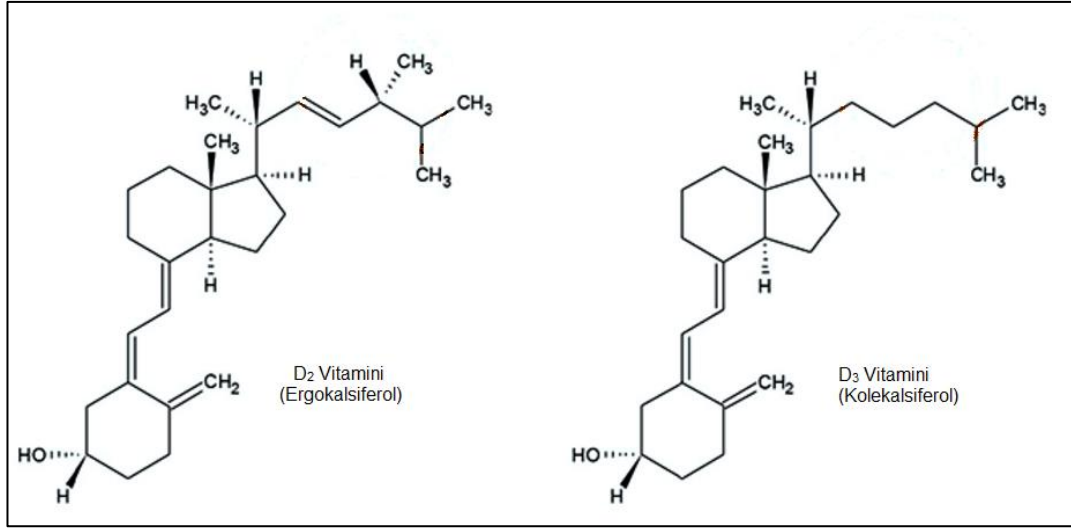
Gıdaların, özellikle tam yağlı sütün ışık etkisiyle antiraşitik aktivite kazanması halk sağlığı açısından büyük ilerlemelere yol açmıştır. Üreticiler tarafından bu tarz gıdaların piyasaya sürülmesiyle raşitizm prevalansında büyük düşüş yaşanmıştır

(Wolf, 2004). Ancak D vitamininin birçok gıdaya katılması 1950'lerde bazı Avrupa ülkelerinde hiperkalsemi vakalarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Daha sonra bu durumu önlemek amacıyla sadece margarin D vitamininden zenginleştirilmiştir. Günümüzde ülkeler arasında farklı politikalar izlense de genellikle kahvaltılık tahıllar D vitamininden zenginleştirilmektedir (Baykan, & Yaman, 2019).

1968 yılında Blunt ve arkadaşları tarafından 25 hidroksi D [25(OH)D] metaboliti kesin olarak tanımlanmış, bu molekülün D vitamininin aktif hali olduğu öne sürülmüştür (Blunt, DeLuca, & Schnoes, 1968). 1970'li yılların başında ise birçok bilim adamı tarafından gerçekleştirilen eş zamanlı çalışmalarla, D vitamininin aktif metabolitinin 1,25 dihidroksi D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] olduğu gösterilmiştir (Myrtle, Haussler, & Norman, 1970; Holick, Schnoes, DeLuca, Suda, & Cousins, 1971). Yapılan deneysel bir çalışmada, böbrekleri alınan hayvanlara verilen 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin bağırsaklardan kalsiyum emilimini ve kemiklerdeki kalsifikasyonu artırdığı gözlemlenmiştir. Aynı etki 25(OH)D verildiğinde gerçekleşmemiştir (Fraser, & Kodicek, 1970). Sonraki yıllarda diğer D vitamini metabolitleri keşfedilmiş ve etkileri araştırılmıştır. D vitamini metabolitlerinin ve enzimlerinin keşfi, bu moleküllerin tıpta ilaç olarak kullanılmasına yol açmıştır. Günümüzde tedavi için kullanılan birçok sentetik D vitamini analogu bulunmaktadır (Duffy, Murray, Synnott, O'Donovan, & Crown, 2017; Jones, 2018).

## **2.2. D Vitamini Metabolizması ve Etkileri**

Sekosteroid hormon olarak da tanımlanan D vitamini, yağda eriyen bir vitamindir. Kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan emilimini artırarak kemik mineralizasyonunda rol alır. Bitkisel kaynaklı D<sub>2</sub> vitamini ve hayvansal kaynaklı D<sub>3</sub> vitamini olarak iki formu bulunmaktadır. D<sub>2</sub> vitamini D<sub>3</sub> vitamininden farklı olarak 22 ile 23. karbonlar arasında çift bağ ve 24. karbonunda metil yan zinciri bulundurur (Şekil 1). D<sub>3</sub> vitamini deride 7-dehidrokolesterolden üretilirken, D<sub>2</sub> vitamini ergosterol kaynaklı bitkilerde ve mantarlarda üretilir (Akpınar, & İçağasıoğlu, 2012; Bikle, & Christakos, 2020).

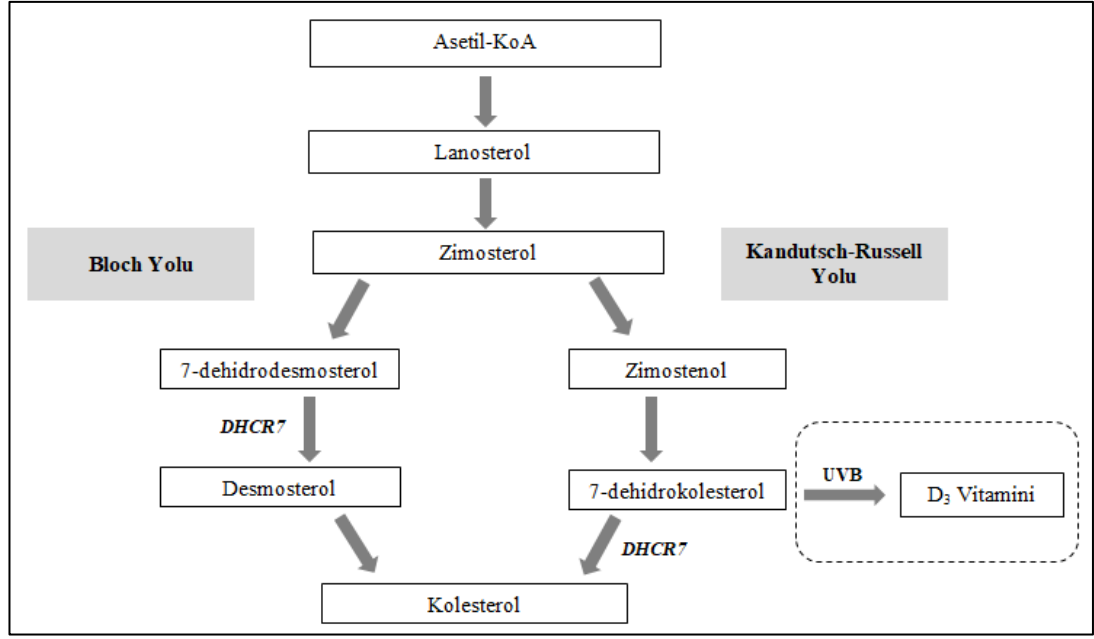


Şekil 1. D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> Vitaminlerinin Kimyasal Görünümü

D<sub>3</sub> vitamini, derinin *Stratum Spinosum* ile *Stratum Basale* tabakaları arasında yüksek konsantrasyonda bulunan 7-dehidrokolesterolden 290-315 nm dalga boyundaki Ultraviyole B (UVB) etkisiyle iki aşamada üretilir. 7-dehidrokolesterol previtamin D'ye dönüştükten sonra previtamin D, 1 $\alpha$  etkisiyle D vitaminine dönüşür. Giysiler, pigmentasyon gibi güneş ışınlarını engelleyen etkenlerin D vitamini üretimini sınırladığı ifade edilmektedir (Tian, & Holick, 1995). 7-dehidrokolesterol, deride yüksek miktarda bulunur. 7-dehidrokolesterolden D<sub>3</sub> Vitamini oluşumu enzimatik olmayan fotokimyasal reaksiyonlarla gerçekleşir. Fakat 7-dehidrokolesterolün oluşumu enzimatiktir. Kandutsch-Russell Yolu'yla deride üretilen 7-dehidrokolesterol, ya UVB ışınları etkisiyle D<sub>3</sub> vitaminine ya da 7-dehidrokolesterol redüktaz (DHCR7) enzimi etkisiyle kolesterole dönüşür (Şekil 2). DHCR7 enzimi, D vitamini üretimi için kritik basamaktır, bu enzim derideki 7-dehidrokolesterolün miktarını belirler (Prabhu, Luu, Li, Sharpe, & Brown, 2016).

DHCR7 enzimi inhibe edildiğinde ya da mutasyona uğrayarak inaktive olduğunda D vitamini üretimi için daha fazla 7-dehidrokolesterol birikir (Mitsche, McDonald, Hobbs, & Cohen, 2015). Kolesterol ve D vitamini metabolitleri [1,25(OH)<sub>2</sub>D hariç], DHCR7'nin yıkımını artırarak D vitamini üretiminin artmasına neden olur. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda DHCR7'de tespit edilen polimorfizmlerin azalmış ya da artmış serum 25(OH)D seviyeleriyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Wang ve ark., 2010; Prabhu, Luu, Sharpe, & Brown, 2016).





**Şekil 2.** Kandutsch-Russel Yolu ve DHCR7 Enzimi (Prabhu ve ark., 2016; Şekil 2)

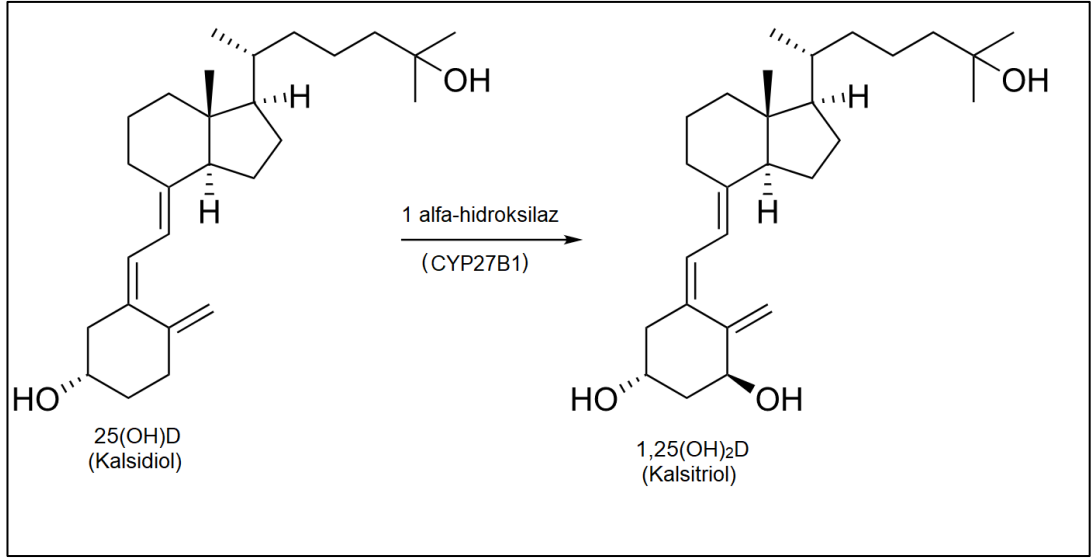
Deride sentezlenen D<sub>3</sub> vitamini difüzyonla dolaşıma geçerek D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanıp karaciğere taşınır. Orijinal ismi Gc-globulin olan DBP, 1959 yılında keşfedilmiş yüksek afiniteli bir taşıyıcı proteindir. Sağlıklı ve gebe olmayan bireylerde, D vitamini metabolitlerinin %85'i DBP'ye, %15'i albümine bağlı olarak taşınır. Proteine bağlı olmayan serbest 25(OH)D miktarı, toplam 25(OH)D miktarının %0,03'ünü oluşturur. 1,25(OH)<sub>2</sub>D için bu oran %0,4'tür. Ayrıca DBP, D<sub>3</sub> vitaminine D<sub>2</sub>'ye göre daha yüksek affinite gösterir. Diğer taraftan, diyet veya suplementasyon aracılığıyla alınan D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri ince bağırsak lümenindeki enterositlerden emilir. Emilim için lümeninde lipit bulunması, safra asitleri ve pankreatik lipazın salınması önemlidir. Lipit içeren diyet D vitamini emilimini artırırken, safra asidi salınımının bozulması ve pankreas yetmezliği D vitamini emilimini azaltmaktadır. D vitamini emildikten sonra şilomikronlar içerisinde lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma dâhil olur (Armas, Hollis, & Heaney, 2004; Baykan, & Yaman, 2019).

Hem deride oluşan D<sub>3</sub> vitamini hem de besinler aracılığıyla alınan D<sub>2</sub> vitamini henüz biyolojik olarak aktif değildir yani 'prohormon'dur. Bu moleküllerin önce karaciğerde 25(OH)D'ye dönüştürülmesi gerekir (Nair, & Maseeh, 2012). 25(OH)D, D vitamininin dolaşımında bulunan ana metabolitidir. Karaciğer, D vitamininden

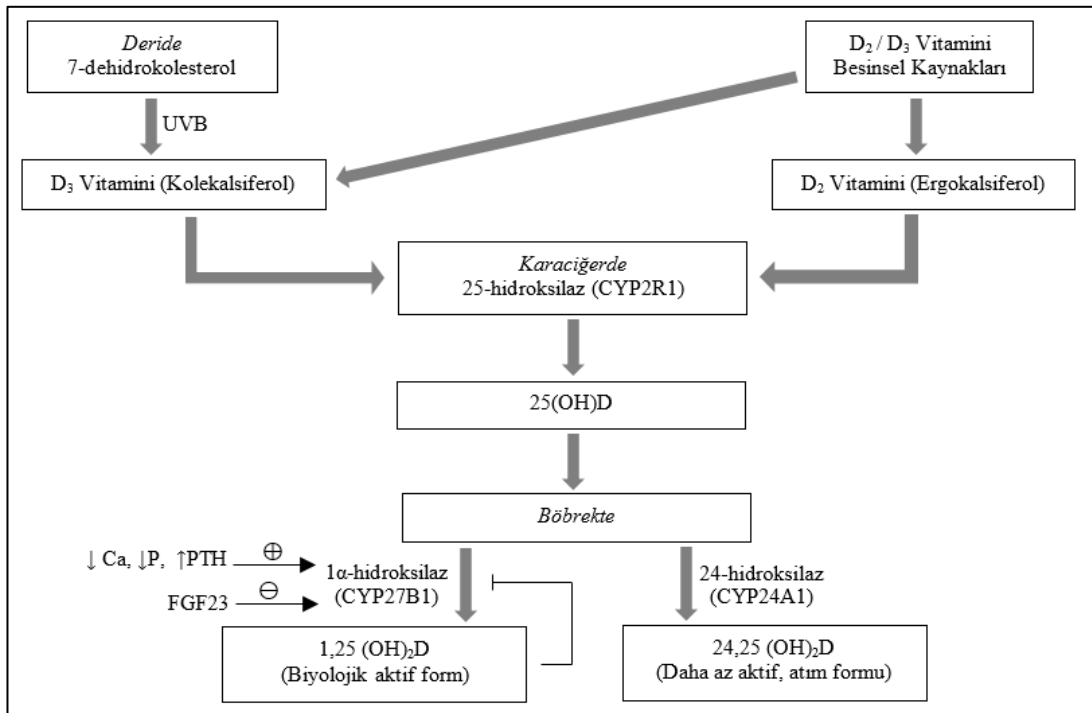
25(OH)D üretiminin tek olması da ana kaynağıdır. Birçok enzim 25-hidroksilaz aktivitesine sahiptir, ancak fizyolojik koşullar altında 25(OH)D üretiminden sorumlu başlıca enzim 25-hidroksilaz (CYP2R1)'dir. Farelerde CYP2R1'in alınmasıyla, 25(OH)D üretimi yarı yarıya azalmış fakat tamamen durmamıştır. Bu bulgular, 25-hidroksilaz aktivitesine sahip başka telafi edici bir mekanizmanın varlığını göstermektedir (Cheng, Levine, Bell, Mangelsdorf, & Russell, 2004; Zhu, Ochalek, Kaufmann, Jones, & DeLuca, 2013). CYP2R1, hem D<sub>2</sub> hem de D<sub>3</sub> vitaminini eşit olarak 25. karbondan hidroksiller. İnsanlarda CYP2R1, özellikle karaciğerin ve testislerin mikrozomal fraksiyonlarında üretilir (Cheng, Motola, Mangelsdorf, & Russell, 2003).

Bununla birlikte insanlarda CYP2R1 mutasyonlarının 25(OH)D seviyeleri üzerinde inhibitör etkisi vardır ve raşitizm ile sonuçlanır. Ancak buradaki raşitizmin şiddeti, 1 $\alpha$ -hidroksilaz (CYP27B1) enzimindeki mutasyonlarda görüldüğü kadar fazla değildir (Thacher, Fischer, Singh, Roizen, & Levine, 2015; Bikle, & Christakos, 2020).

25(OH)D dolaşımdaki ana metabolit olmasına rağmen, aktif D vitamini formu CYP27B1 enzimi tarafından sentezlenen 1,25(OH)<sub>2</sub>D'dir (Şekil 3). Mitokondride yer alan CYP27B1, bugüne kadar tanımlanmış tek 1 $\alpha$ -hidroksilaz'dır. Dolaşımdaki 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin ana kaynağı böbrek hücreleridir, ancak epitelyal dokular, kemik, plasenta, bağışıklık sistemi hücrelerinde de CYP27B1 enzim ekspresyonu gözlenir. Kalsiyum ve fosforun plazma seviyelerinin düşmesine bağlı olarak paratiroid hormon (PTH) aktivitesi artar. Böbreklerde CYP27B1 aktivitesi artan PTH seviyelerine bağlı olarak indüklenirken, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D ile inhibe edilir. Ayrıca bu enzim aktivitesi, plazma kalsiyum ve fosfor düzeylerinin artmasıyla da feedback inhibe edilir. D vitamini metabolizması Şekil 4'te gösterilmiştir. Böbrek dışı dokularda ise CYP27B1 aktivitesi, interferon  $\gamma$  ve tümör nekroz faktör dâhil olmak üzere bazı sitokinler tarafından düzenlenir (Adams ve ark., 2014; Bikle, Patzek, & Wang, 2018).



Şekil 3. 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin Kimyasal Yapıları



Şekil 4. D Vitamini Metabolizması

CYP27B1'deki mutasyonlar, pseudovitamin D eksikliğine bağlı raşitizme neden olur. Bu durum D vitamini bağımlı raşitizm tip 1A olarak bilinir. Normal 25(OH)D seviyelerine rağmen 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyelerinde düşüş gözlenir. Bu hastalarda

kalsiferol tedavisi yerine diyetle yeterli kalsiyum alımı sağlanarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D tedavisi uygulanır (Glorieux, & Pettifor, 2014).

1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyeleri dolaylı olarak 24-hidroksilaz (CYP24A1) tarafından da düzenlenir. Çoğu dokuda bulunan CYP24A1, hem 25(OH)D hem de 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin katabolizmasında rol alır. Dolayısıyla bu enzim, her iki metaboliti de 24. karbondan hidroksilleyerek 24,25 dihidroksi D vitamini [24,25(OH)<sub>2</sub>D] ve 1,24,25 trihidroksi D vitamini [1,24,25(OH)<sub>3</sub>D] oluşumunu katalizler. Oluşan bu metabolitlerin tamamen inaktif atım ürünü olmadığı yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D, D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanma özelliğine sahiptir ancak biyolojik aktivitesi 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin yaklaşık %10'u kadardır. 24,25(OH)<sub>2</sub>D için spesifik bir reseptör kemik ve cilt gibi dokularda tanımlanmış ve 24,25(OH)<sub>2</sub>D'in kemik kırık onarımında rol aldığı gösterilmiştir (Martineau ve ark., 2018; Meyer, & Pike, 2020).

CYP24A1'in üretimi 1,25(OH)<sub>2</sub>D ile indüklenir ve aynı zamanda CYP24A1 enzimi 1,25(OH)<sub>2</sub>D için fren görevi üstlenir. Ayrıca CYP24A1'de görülen inaktive edici mutasyonlar, çocuklarda idiyopatik infantil hiperkalsemi ve yetişkinlerde ise tekrarlayan böbrek taşı oluşumunun nedenidir (Schlingmann ve ark., 2011).

Literatürlerde 25(OH)D<sub>3</sub>'ün C-3 epimerizasyon [3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>] yoluyla da metabolize olduğu belirtilmektedir. Buna bağlı olarak serum 25(OH)D<sub>3</sub> miktarı arttıkça 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> miktarında da artış gözlenmiştir. 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>'ün 25(OH)D<sub>3</sub>'den tek farkı 3. karbondaki hidroksil grubunun bağlanma açısıdır. Endojen olarak üretilen 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>'ün yenidoğanlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu belirtilmiş ancak son dönemde yapılan bazı çalışmalarda yaş ile 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu metabolitin serum kalsiyum seviyelerini artırmadığı, ancak PTH'yi baskıladığı rapor edilmiştir. Biyolojik önemi halen tam aydınlatılmamış olan 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>'ün, serum 25(OH)D<sub>3</sub> seviyelerinin yüksek ölçülmesine sebep olduğu bilinmektedir (Lensmeyer, Poquette, Wiebe, & Binkley, 2012; Strathmann ve ark., 2012; Erdem, & Akbas, 2018).

Serbest haldeki D vitamini metabolitleri çoğu hücreye diğer steroid hormonları gibi doğrudan girerler. Ancak böbrek, paratiroid bezi, plasenta gibi dokularda

DBP'ye bağlı D vitamini metabolitleri hücre içine megalin-kubilin kompleksi aracılığıyla alınır. Farelerde yapılan çalışmalarda, DBP geni veya megalin kodlayan LDL reseptörü ile ilişkili protein 2 (Lrp2) geni ortadan kaldırılarak, D vitamini metabolitlerinin hücrelere taşınmasında DBP ve megalin-kubilin kompleksinin rolleri incelenmiştir. Bu çalışmalar, DBP'nin D vitamini metabolitleri için depo görevi gördüğü, epidermal üretim ya da diyetle alımın azaldığı zaman D vitamini eksikliği riskini azalttığını göstermiştir (Safadi ve ark., 1999; Zella, Shevde, Hollis, Cooke, & Pike, 2008; Bikle, & Christakos, 2020).

DBP ekspresyonu başlıca karaciğerde gerçekteşir. Gebelik, östrojen tedavisi, deksametazon, interlökin-6 (IL-6) gibi faktörler DBP seviyelerini artırırken, primer hiperparatiroidizm DBP seviyelerini azaltır. Ayrıca DBP geni bilinen en polimorfik genlerden birisidir. Polimorfizmlere ek olarak glikozilasyondaki farklılıklar da DBP'nin 25(OH)D'ye olan affinitesini etkiler. Diğer taraftan diyabet, osteoporoz, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), endometriyozis, enflamatuvar barsak hastalığı, tüberküloz, bazı kanserler ile DBP gen polimorfizmleri ilişkili bulunmuştur (Bikle, & Christakos, 2020).

DBP'nin D vitamini metabolitlerini hücre içinde taşıma görevi de bulunmaktadır. Başlangıçta hücre içi DBP olarak adlandırılan, şimdilerde ise ısı şok protein-70 (HSP70) olarak bilinen bu molekül, D vitamini metabolitlerinin hücre içine alınıp dağıtılmasını sağlar. HSP70, 25(OH)D'yi 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüşmesi için mitokondriye taşır. HSP70, 25(OH)D için DBP'ye göre daha yüksek afinite gösterir ve hücre zarı boyunca 25(OH)D taşınmasını kolaylaştırır. Ancak HSP70, 1,25(OH)<sub>2</sub>D için VDR'den daha düşük afiniteye sahiptir ve böylelikle çekirdekte VDR'ye 1,25(OH)<sub>2</sub>D aktarımı kolaylaşır (Wu ve ark., 2000; Adams ve ark., 2004).

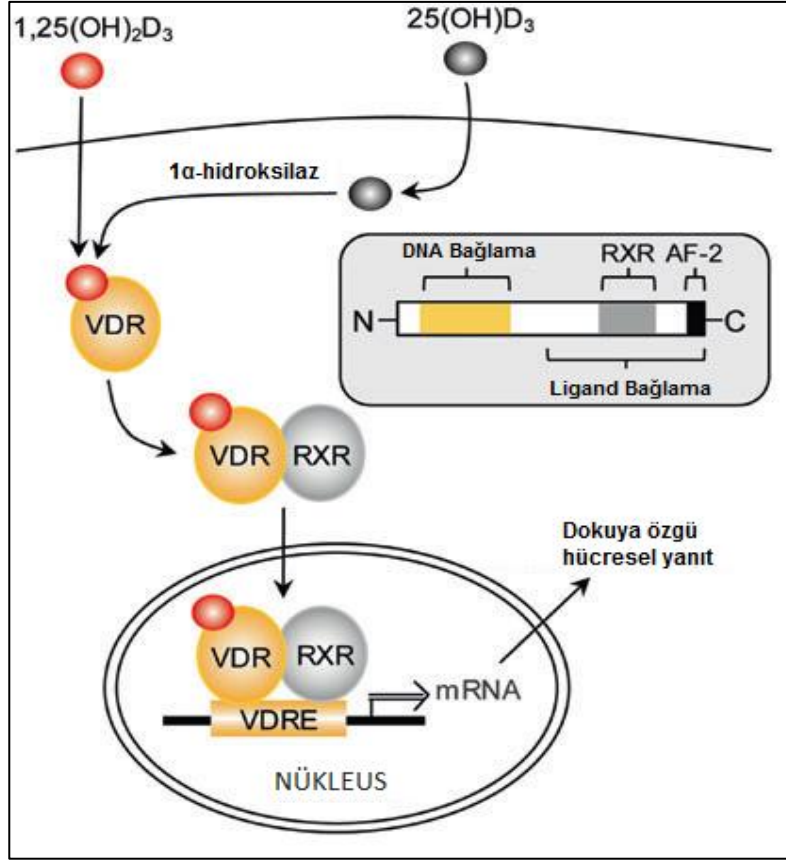
### **2.2.1. D Vitamini Reseptörü**

VDR, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve D vitamininin biyolojik eylemlerinde merkezi bir rol oynar. İlk olarak bağırsakta tanımlanan VDR, kalsiyum homeostazisi ile ilgili olarak bağırsak, böbrek ve kemikte bulunur. VDR'nin, pankreas, deri, hipofiz, göğüs, kolon ve prostat kanser hücreleri ve immün

hücrelerinde kalsiyum homeostazisinden farklı rolleri vardır (Wang, Zhu, & DeLuca, 2012).

İnsan VDR'si 427 amino asitten oluşur. VDR, C terminal ligand bağlama alanı (LBA), yüksek oranda korunmuş bir DNA bağlama alanı (DBA) ve bu iki alanı birbirine bağlayan menteşe bölgesinden oluşur. X-ışını kristalografi verilerine göre, DBA iki çinko parmak içerir. Her çinko atomu, dört sistein kalıntısı ile dört yüzlü bir konfigürasyonda tutulur (Shaffer, & Gewirth, 2002).

VDR, ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür. Bir ligadın yokluğunda, VDR sitozolde bulunabilir veya hücre zarına bağlanabilir. Ligand bağlanması, VDR'nin nükleer lokalizasyonunu indükleyerek, retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturur. VDR/RXR heterodimerleri, D vitamini yanıt elemanları (VDRE's) olarak adlandırılan hedef genlerdeki DNA dizilerine bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunun aktivasyonu veya baskılanmasıyla sonuçlanır. VDR etki mekanizması Şekil 5'te gösterilmiştir.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye cevap olarak gerçekleşen bu mekanizma için aktivasyona örnek olarak kalsiyum bağlayıcı protein aracılığıyla bağırsaklardan kalsiyum emiliminin artışı gösterilebilir. Baskılanmaya örnek olarak ise paratiroid bezlerde paratiroid gen ekspresyonunun inhibisyonu gösterilebilir (Khammissa ve ark., 2018; Mutchie, Yu, Di Milo, & Arnold, 2019).



Şekil 5. D vitamini reseptörünün (VDR) etki mekanizması (Von Essen & Geisler, 2018; Şekil 2).

D vitamini, yukarıda bahsedilen genomik reseptörleri haricinde kendisine özgü genomik olmayan membran reseptörleri (mVDR) aracılığıyla da etkisini gösterebilir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D, vezikül membranları üzerindeki spesifik bağlanma bölgeleri ile etkileşime geçerek, daha hızlı etki gösterebilir. Membrana bağlı bu reseptörler, “1,25 membranla ilişkili hızlı yanıt steroid bağlayıcı proteinler” olarak da adlandırılmaktadır. Cıvciv bağırsak hücreleri; yetişkin sıçan ve fare kardiyomiyositleri, epitel hücreleri, miyositler, osteoblastlar, kondrositler ve kanser hücreleri; insanlarda kemik, diş, beyin, paratiroid, kas, böbrek ve kanser hücreleri, mVDR hızlı yanıt mekanizması yoluyla 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye yanıt veren hücrelerdir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin mVDR'ye bağlanmasıyla, protein kinaz C, fosfolipaz A2, mitojen aktive edici protein kinaz, kalsiyum/kalmoduline bağımlı protein kinaz II ve fosfoinozitol 3-kinaz gibi ikincil haberciler aracılığıyla sinyal iletimi sağlanır. D vitamininin membranda başlayan bu etkileşimi daha sonra gen düzeyinde transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna ilaveten, kalsiyum ve klor gibi iyon

kanallarının açılması ile sonuçlanmaktadır (Hii, & Ferrante, 2016; Sirajudeen, Shah, & Al Menhali, 2019).

### 2.2.2. D Vitamininin İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

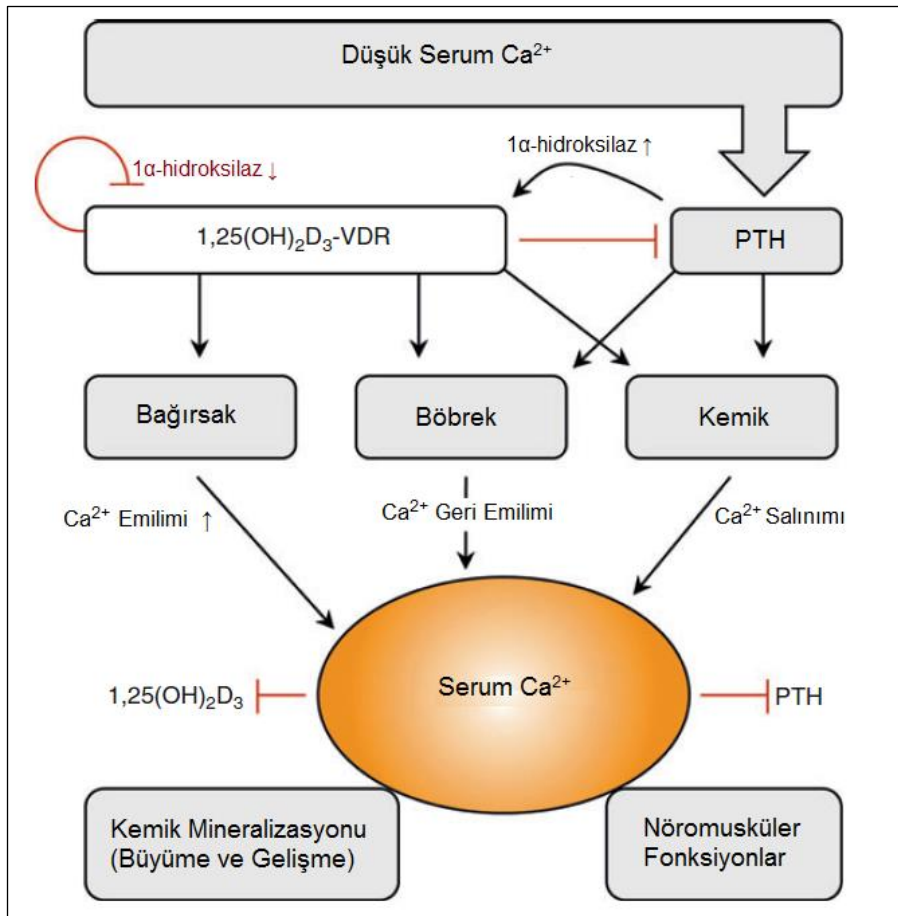
Keşfedildiği günden itibaren iskelet sistemi ve kemik dokusu üzerindeki olumlu etkileri bilinen D vitamini, bu özelliğinden dolayı “antiraşitik vitamin” olarak da tanımlanmıştır. Ancak halen, D vitamininin kemik mineralizasyonu ve kemik döngüsü üzerindeki etkileri aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

D vitamini eksikliğine bağlı olarak gelişen düşük iskelet kalsiyum seviyeleri, mineralize olmayan osteoid dokuların birikmesine sebep olarak kırılmalara neden olur. Bu durum çocuklarda raşitizm erişkinlerde osteomalazi olarak tanımlanır. D vitamini eksikliğine bağlı olarak kaslarda meydana gelen anormallikler yaşlı hastalarda düşme riskini artırmaktadır. Bunlara ek olarak kronik kas iskelet sistemi ağrısı ile karakterize fibromiyalji hastalığıyla D vitamini eksiliği arasında ilişki rapor edilmiştir (Baykan, & Yaman, 2019).

Bağırsakta,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kaynaklı kalsiyum emilimine epitelyal kalsiyum taşıyıcılarından TRPV6 aracılık eder. Buna benzer şekilde böbreklerde ise kalsiyum emilimine TRPV5 aracılık eder. Kalsiyum homeostazında görevli, TRPV5 ve TRPV6’yı kodlayan genin transkripsiyonu, VDR/RXR aracılığıyla düzenlenir. D vitamininin kemik üzerindeki doğrudan etkisi tartışmalı olsa da,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , osteoblastların ve osteoklastların çoğalmasını, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını, kemik rezorpsiyonunu ve mineralizasyonunu doğrudan veya dolaylı olarak düzenleme kapasitesine sahiptir. VDR aracılığıyla  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ’nin, kemik oluşumunu sağlayan tip 1 kollajen, osteokalsin ve osteopontini kodlayan genlerin ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir. Ek olarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , RANKL ekspresyonunu artırarak osteoklastların farklılaşmasına ve aktivitesinin artmasına aracılık eder, böylece kemik döngüsüne katkıda bulunur. Bu metabolik süreç,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ’nin kemik üzerinde hem anabolik hem de katabolik etkiye sahip olduğunu gösterir. Burada  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ’in merkezi rolü kalsiyum homeostazını sürdürmektir (Şekil 6). D vitamini ile kemik döngüsü arasında aynı ilişkiyi



göstermeyen çalışmalar da mevcuttur. Avusturya’da hipertansiyon hastası 197 bireye sekiz hafta boyunca D vitamini takviyesi yapılmış ve kemik döngüsü belirteçleri ile D vitamini arasında bir ilişki bulunamamıştır. Kalsiyum dengesi negatif ise,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kalsiyumun kemikten resorpsiyonuna aracılık eder. Serum kalsiyum seviyeleri normal olduğu durumda ise  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , böbrek ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini sağlayarak kemik homeostazının korunmasını destekler ifadeleri daha doğru olacaktır (Christakos, Dhawan, Verstuyf, Verlinden, & Carmeliet, 2015; Schwetz ve ark., 2017).



Şekil 6. Kalsiyum homeostazisinde D vitamininin rolü (Von Essen & Geisler, 2018; Şekil 3).

FGF23, öncelikle D vitamini metabolizmasını ve sistemik fosfatın homeostazını düzenleyen osteositler ve osteoblastlar tarafından üretilen bir proteindir. Dolaşıma girdikten sonra, fosfatın renal tübüler reabsorpsiyonunu inhibe ederek hipofosfatemiyeye neden olabilir. Ayrıca FGF23, böbrekte  $25(\text{OH})\text{D}$ 'yi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye

dönüştüren CYP27B1 enzimini inhibe ederek ve 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D'yi katabolize eden CYP24A1 enzimini uyararak dolaşımdaki D vitamini aktivitesini baskılar. Dolayısıyla FGF23 proteini kalsiyum geri emilimini baskılayıp, fosfat atılımını artırmaktadır (Mackenzie ve ark., 2012; Y.C.Guo, & Yuan, 2015).

1,25(OH)<sub>2</sub>D osteoblastlarda, kemik mineralizasyonunun farklılaşmasına aracılık eden genlerin ekspresyonunu düzenler. Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D, dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interferon, PTH, hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin büyüme faktörü 1 (IGF-1), kemik morfojenik proteini de dâhil olmak üzere osteoblastların fizyolojik aktivitelerine dâhil olan diğer sinyal yollarını etkileme kapasitesine sahiptir. Osteoblastlar, CYP27B1 geni aracılığıyla 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezleyebilirler, ancak bunun biyolojik önemi net değildir. Osteoblastlar tarafından üretilen 1,25(OH)<sub>2</sub>D, kendisi negatif geri besleme döngüsü yoluyla CYP27B1 ekspresyonunu inhibe eder, böylece kemikte kendi üretimini düzenler. 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin uyarısıyla osteoblastlar tarafından spesifik osteojenik genlerin ekspresyonu başlatılabilir. Bununla birlikte, kalsiyum seviyeleri normal olduğu sürece, kemik metabolizması osteoblastlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D sinyalinden etkilenmez. Muhtemelen bu durum hem osteoblast fonksiyonunu hem de kemik metabolizmasını düzenleyen karmaşık bir adaptif sistemden kaynaklanmaktadır (Van de Peppel, & Van Leeuwen, 2014; Khammissa ve ark., 2018).

Her iki cinsiyette ve tüm ırklarda serum 25(OH)D seviyeleri, doğrudan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile ilişkilidir, bu nedenle düşük serum 25(OH)D olan kişilerde daha düşük KMY, daha yüksek osteoporoz ve kırık riski vardır. Bunun kısmen nedeni, 25(OH)D'deki düşüğe bağlı olarak PTH salgılanmasının (ikincil hiperparatiroidizm) indüklenmesiyle osteoklast farklılaşmasının ve kemik resorpsiyonunun artmasıdır (Cauley ve ark., 2008).

D vitamini takviyesinin, iskelet sağlığını iyileştirerek kırık riskini azalttığını gösteren çalışmalar oldukça fazladır. Hem hastanede yatan hem de ayakta tedavi gören yaşlı deneklerde yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışma, kalsiyum içeren veya içermeyen D vitamini takviyesinin kalça ve/veya omurga harici kırıkların insidansını %20-30 oranında azalttığını göstermiştir (Khazai, Judd, & Tangpricha, 2008). Konuyla ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasında, D vitamini takviyesinin,

kalsiyum ile birlikte alındığında kalça kırığı riskini %18 ve diğer omurga dışı kırık riskini de %12 oranında azalttığı bulunmuştur (Boonen ve ark., 2007). Bunların aksine, yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, D vitamini veya kalsiyum desteğinin kırık riski üzerine etkisinin olmadığı ifade edilmiştir. Bu çalışmanın olumsuz bulguları, bireylerin düşük uyum oranları (%60'dan az) ve yetersiz D vitamini takviyesi ile açıklanmıştır. Öyle ki, çalışmayı tamamlayan deneklerin ortalama serum 25(OH)D seviyelerinin 30 ng/ml eşiğine ulaşmadığı görülmüştür (Grant ve ark., 2005).

Günlük 700-800 IU D vitamini takviyesinin vertebra dışı kırık riskini ve kalça kırığı riskini azalttığı, ancak günlük 400 IU'nin altındaki dozlarının hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Kalça kırığı riskini azaltmak için minimum serum 25(OH)D seviyesi 29,6 ng/ml olması gerektiği belirtilmiştir. Bu veriler, Uluslararası Osteoporoz Vakfı'nın optimal serum 25(OH)D seviyesini " $\geq 30$ ng/ml" olarak ayarlamasına temel oluşturmuştur (Casado, & Larrosa, 2017).

Kas gücü ve kas kütesinin, kemik yoğunluğu, kemik geometrisi ve kırık riski için önemli belirleyiciler olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle D vitamini kemik metabolizmasında, yalnızca osteoblastlarda VDR'nin aracılık ettiği doğrudan etkileri veya bağırsaklardan kalsiyum emilimi üzerindeki etkileri yoluyla değil, aynı zamanda kas dokusu aracılığıyla da önemli bir rol oynar. Büyüme dönemindeki bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, yağsız kütle arttıkça serum 25(OH)D seviyeleri azalmıştır. Bu gözlemler, kas dokusunun büyüme sırasında ilave D vitamini gerektirebileceği kanısını ortaya çıkarmaktadır (Girgis, Clifton-Bligh, Hamrick, Holick, & Gunton, 2013).

### **2.2.3. D Vitamininin İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri**

Kemik sağlığı üzerindeki temel faydalarının yanı sıra, D vitamininin başka birçok yararlı etkisi de vardır ve eksikliği çok çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda, D vitamininin potansiyel iskelet dışı etkileri ile ilgili, hücre deneyleri ve prelinik hastalık modelleri kullanılarak yapılan çalışmalar oldukça artmıştır. Hem VDR hem de CYP27B1'in, D vitamini için klasik hedef dokulardan başka çok sayıda

hücre ve dokuda mevcut olduğunun ortaya çıkmasıyla bu alana ilgi artmıştır. Ek olarak, gen çalışmalarında, 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin kalsiyum homeostazı ile ilgisi olmayan çok sayıda genin ekspresyonunu düzenlediğini gösterilmiştir (Bouillon ve ark., 2019). Genel olarak D vitamininin iskelet sistemi dışındaki etkilerini immüntenin düzenlenmesi, hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesi, hormonal düzenleme olarak sınıflamak mümkündür (Özkan, & Döneray, 2011).

Hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık sisteminin birçok hücresi VDR içerir. Ayrıca bu hücrelerin bazıları CYP27B1 ekspresyonu yaparak biyolojik olarak aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretme kapasitesine sahiptir. Doğuştan gelen bağışıklık ajanı immünositlerde (Monositler, makrofajlar ve keratinositler) toll benzeri reseptör 1/2 (TLR) aracılığıyla, CYP27B1 ve VDR ekspresyonunda artış ve dolayısıyla 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimi gerçekleşir. Bu hücrelerde 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR sinyalizasyonu, antibakteriyel özellikteki katelisidin ve  $\beta$ -defenisin'i kodlayan genlerin ekspresyonunu indükler. 1,25(OH)<sub>2</sub>D ayrıca, TLR reseptörlerinden bağımsız olarak antimikrobiyal tepkilerine aracılık edebilir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D, TLR sinyali ile beraber veya ondan bağımsız olarak doğal bağışıklık hücrelerinin antibakteriyel tepkilerini güçlendirmektedir (Wei, & Christakos, 2015).

D vitamini kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Cantorna, 2010; Bock ve ark., 2011; Chen ve ark., 2016). 1,25(OH)<sub>2</sub>D, özel antijen sunan dendritik hücrelerin olgunlaşmasını baskılar ve bu durum antijene özgü T hücresi aktivasyonunun ve proliferasyonunun azalmasına ve muhtemelen T hücresi anerjisine yol açabilir. Yapılan hayvan deneylerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin, T hücresi proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla kronik T hücresi aracılı immünoinflamatuvar reaksiyonları baskıladığı bildirilmiştir (Cantorna, Snyder, Lin, & Yang, 2015; Khammissa ve ark., 2018). D vitamini, T helper 1 (Th1) hücreleri tarafından üretilen interlökin 2 (IL-2), interferon gama (INF- $\gamma$ ) ve T helper 17 (Th17) hücreleri tarafından üretilen interlökin 17 (IL17)'i baskımlarken, T helper 2 (Th2) tarafından üretilen interlökin 4 (IL-4) salınımını uyarır. Dolayısıyla D vitamini, proinflamatuvar sitokinleri baskımlarken, antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını uymaktadır. Deneysel çalışmalarından elde edilen verilere rağmen, insanlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D aktivitesinin immün sistem açısından fizyolojik önemi net değildir. Tip 1 diyabet, multiple skleroz, romatoid artrit gibi hastalıkların riskini

azalttığını bildiren çalışmalar olsa da D vitamininin immünoinflamatuvar hastalıkların klinik seyirindeki rolü tam olarak anlaşılmamıştır (Christakos ve ark., 2015; Khammissa ve ark., 2018).

D vitamini, enfeksiyon sırasında katelisin üretimini uyararak ve sitokin üretimini modüle ederek enfeksiyonlara karşı koruyucu bir role sahiptir, bu nedenle D vitamini eksikliği tüberküloz dahil solunum yolu ile ilgili enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda ise D vitamininin sadece tüberküloz değil, aynı zamanda üst solunum yolu enfeksiyonları, otitis media, astım ve influenza enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Özkan, & Döneray, 2011; Casado, & Larrosa, 2017).

Ginde ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mevsim, vücut kütle indeksi (VKİ), sigara içme öyküsü, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığından bağımsız olarak seçilen 18.883 kişi, serum 25(OH)D seviyeleri 10 ng/ml'den az olanlar, 10-30 ng/mL aralığında olanlar ve 30 ng/mL ve üstünde olanlar olarak üç gruba ayrılmıştır. Serum D vitamini seviyesi yükseldikçe solunum yolu hastalıklarına yakalanma riskinin sırasıyla %17, %20, %24 oranında azaldığı tespit edilmiştir (Ginde, Mansbach, & Camargo, 2009). D vitamini eksikliği ile akut viral solunum yolu enfeksiyonu riski arasındaki ilişkiyi ölçen başka bir çalışmada, serum 25(OH)D seviyesi 38 ng/mL veya daha fazla olanların akut solunum yolu enfeksiyonu gelişiminde önemli bir azalma olduğu rapor edilmiştir (Sabetta ve ark., 2010). Solunum yolu enfeksiyonlarına ek olarak D vitamini eksikliği HIV, kistik fibroz, influenza A enfeksiyonlarının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Enfeksiyonun önlenmesine ek olarak, D vitamini eksikliğin, yoğun bakım ünitelerinde artan kalış süresi, artan maliyet ve artan mortalite ile de ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Gunville, Mourani, & Ginde, 2013).

VKİ ile serum 25(OH)D konsantrasyonu arasında negatif korelasyon mevcuttur. Bir hipoteze göre obezlerde düşük D vitamini düzeylerinin sebebi, yağda çözünen D vitamininin metabolizma için kullanılmadan önce yağ hücrelerinde daha kolay depolanmasıdır. D vitamini eksikliğin obezitenin sağlık sonuçlarına katkısı bilinmemektedir, ancak her iki durumun da (hem obezite hem de D vitamini eksikliği) birçok sonucu birbirinin aynısıdır. Aslında, metabolik sendromun bir

parçası olduğu bilinen endikasyonlar, hem yetişkinlerde hem de ergenlerde düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkilidir. En tutarlı ilişkilerden biri, tip 2 diyabet için geçerlidir. Düşük serum 25(OH)D seviyelerinde (<21,9 ng/mL) açlık hiperglisemisi veya diyabet riski yaklaşık iki kat ve hipertrigliseridemi riski 1,5 kat artmıştır (Bouillon ve ark., 2019). D vitamininin tip 2 diyabette etkinliğini gösteren en önemli kanıt pankreas beta hücrelerinde VDR ve CYP27B1 geninin ekspresyonunun gerçekleşmesidir. VDR alınmış farelerde insülin salınımında bozulma olduğu gözlemlenmiş ve D vitamininin glukoz uyarısına cevap olarak insülin salınımını artırdığı kanısına varılmıştır. Optimal kalsiyum alımıyla beraber, günlük 400-1000 IU D vitamini alımının riskli gruplar için tip 2 diyabet gelişimini engelleyebileceği belirtilmiştir (Özkan, & Döneray, 2011).

Son yıllarda birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmada D vitamininin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir. VDR ve CYP27B1 ekspresyonunun, kardiyak miyositler, kardiyak fibroblastlar, vasküler düz kas ve endotelial hücrelerde gözlenmesi D vitamininin kardiyovasküler fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Laboratuvar hayvanlarında yapılan deneysel çalışmalarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR sinyalini sınırlandırmanın, hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi ile artmış renin/anjyotensin aktivitesine, vazodilatör nitrik oksidin biyoyararlanımındaki azalmasıyla kan damarı gevşemesinin bozulmasına, endotelial hücre disfonksiyonuna, proinflamatuvar sitokinlerin artışına ve vasküler düz kas hücrelerinin artan proliferasyonuna sebep olduğu belirtilmiştir. Ancak insanlarda, düşük 25(OH)D ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişki üzerine gözlemsel çalışmaların ve D vitamini takviyesinin kardiyovasküler risk üzerindeki etkilerine yönelik çalışmaların sonuçları tutarsızdır (Khammissa ve ark., 2018).

Yaklaşık 40 yıl önce, ilk kez meme kanseri hücresinde VDR varlığı tanımlandığından beri D vitamini ile kanser arasındaki ilişki incelenmeye devam etmektedir. Yapılan çalışmalara göre, kanserin önlenmesi ve tedavisinde D vitamini veya biyoaktif analoglarının kullanımı için güçlü bir biyolojik gerekçe vardır. İn-vivo hayvan çalışmaları ve in vitro hücre kültürü çalışmalarının sonuçlarına göre, VDR'nin çoğu kanserli dokuda ekspresyonu vardır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi, invazyonu inhibe ettiğini, farklılaşmayı ve apoptozu indüklediği bildirilmiştir. Kanser hücrelerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D, siklin bağımlı kinaz

inhibitörlerini (p21, p27) aktive ettiği, IGF-1 ve EGF gibi mitojenik büyüme faktörlerini inhibe ettiği ve TGF- $\beta$  aktivitesini artırdığı böylece hücre proliferasyonu ve kanser gelişimini engellediği düşünülmektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR sinyalizasyonu, siklooksijenaz-2, prostaglandin ve nükleer faktör kappa B (NF-kB) yollarını baskılayarak tümörle ilişkili inflamasyonu inhibe etme, antiapoptotik proteinleri (Bcl2 gibi) baskılama ve proapoptotik proteinleri (Bax, RAK gibi) aktive etme kapasitesine sahiptir (Rosen ve ark., 2012; Christakos ve ark., 2015).

Çoğu kanser hücresi VDR'nin yanı sıra aynı zamanda CYP27B1'in de ekspresyonunu yapar, böylece kanser hücreleri lokal olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyelerini düzenleyebilir. Diğer kanser türlerine göre, CYP27B1'i eksprese eden kanserlerin iyi yönde farklılaşma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. In vitro çalışmalardan elde edilen kanıtlar, 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin antiproliferatif etkisini doğrulamaktadır, ancak deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin antikarsinojenik aktivitesinin, kanserin başlamasından çok kanserin ilerlemesini etkilediğini göstermektedir. İnsanlarda yapılan gözlemsel klinik çalışmalara göre ise D vitamini takviyesinin kanser insidansı üzerinde azaltıcı etkisi bulunmamıştır. Ancak karsinogenez yavaş bir biyopatolojik süreç iken, D vitamini takviyesi süresinin ve takip süresinin nispeten kısa olduğu bilinmelidir. Ayrıca etnik köken, çevresel yaşam koşulları ve çeşitli coğrafi konumlardaki popülasyonlar arasındaki yaşam tarzı farklılıkları, büyük olasılıkla dolaşımdaki D vitamini seviyesi ile kanser riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçlarını etkilemektedir (Khammissa ve ark., 2018).

### **2.3. D Vitamini Kaynakları**

Bazı besinlerde düşük miktarlarda bulunan D vitamini çoğunluğu güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenerek sağlanır. Bir önceki bölümde bahsedildiği gibi insan cildinde, 290-315 nm dalga boyundaki UVB ışınları etkisiyle dermiste bulunan 7-dehidrokolesterol (provitamin D<sub>3</sub>) fotolizlenerek previtamin D<sub>3</sub>'e dönüşür. Previtamin D<sub>3</sub> ise termal izomeriasyonla D<sub>3</sub> vitaminine dönüşür. Ciltte gerçekleşen bu dönüşüm mevsim, enlem, gün saati, çevre kirliliği, güneş koruyucu krem kullanımı, kıyafet tercihi, cilt pigmentasyonu, yaşlılık gibi faktörlerden etkilenir.

Yapılan çalışmalarda cilt kanseri riskini artırmadan D vitamini sentezini destekleyen doğru güneşlenme miktarı belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu konuda geliştirilen Holick'in kuralına göre; "vücudun en az 1/4'ünün 1/4 minimum eritemal doz (MED) oluşacak şekilde güneşe maruz kalmasıyla, oral 1000 IU D<sub>3</sub> vitamini alımına eşdeğer" olduğu belirtilmiştir. Cilt tipine göre MED değerlerinin farklılık gösterebileceği de göz ardı edilmemelidir (Dowdy, Sayre, & Holick, 2010; Baykan, & Yaman, 2019).

D vitamini deride sentezlenmesinin yanında bitkisel kaynaklardan D<sub>2</sub> vitamini, hayvansal kaynaklardan da D<sub>3</sub> vitamini olarak alınabilir. Ancak D vitamininden zenginleştirme yapılmadığı sürece besinlerden yeterli D vitamini alımı oldukça zordur. Yağlı balıklar ve balık karaciğer yağı, bazı et türleri, yumurta, mantarlar, süt ürünleri ancak diyetle düzenli ve kümülatif olarak değerlendirildiğinde önemli miktarda D vitamini sağlayabilir. Bununla birlikte, yenilebilir bitkilerin D vitamini içeriği ile ilgili sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Hayvanlarda, mantarlarda ve mayalarda D vitamini biyosentezi ile ilgili literatürde daha fazla bilgi yer almaktadır (Black, Lucas, Sherriff, Björn, & Bornman, 2017).

Balık, balık karaciğeri ve balık yağı D vitamini yönünden en zengin doğal kaynaklardır. Balıkların yüksek D vitamini içeriğine sahip olması, bu balıkların deniz yüzeyine çıkan planktonlarla beslenmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak bu varsayım kesin değildir. Bir alabalık türü üzerinde yapılan çalışmada, mavi görünür ışığa maruz kalan balıklarda D<sub>3</sub> vitamini sentezi rapor edilmiştir (Pierens, & Fraser, 2015). Balıkların D vitaminini besin kaynaklarından mı aldıkları yoksa kendi organizmalarında mı sentez ettikleri konusunda çalışmalar devam etmektedir. Yapılan ulusal ve uluslararası analizlere göre, uskumru, sazan, yılan balığı, somon, mersin, yayın, tirsi, palamut, istavrit gibi balık türlerinin 100 gram miktarlarında en az 500 IU D vitamini bulunduğu tespit edilmiştir. Çiftlikte yetiştirilen alabalık, çipura gibi balık türlerinin yüksek D vitamini düzeyi, zenginleştirilmiş formüle yemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca morina balığı karaciğeri yağının, yukarıda belirtilen balık türlerine oranla yaklaşık 20 kat daha fazla D vitamini içeriğine sahip olduğu ifade edilmiştir (Fraser, 2018; Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı [USDA], 2020; Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı [TURKOMP], 2020).



Kuzu ve sığır gibi kırmızı et türlerinde 100 gramda 9-25 IU arasında D vitamini bulunmasının kullanılan yemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tavuk ve domuz etlerinde ise eser miktarda D vitaminine rastlanmıştır. Bir tam tavuk yumurtasında yaklaşık olarak 40 IU D vitamini içermekte ve D vitamini yumurtanın sarı kısmında bulunmaktadır. Süt ve süt ürünlerinde yer alan besinler eğer D vitamini ile zenginleştirilmemişse eser miktarda D vitamini içerirler. Ancak tereyağı diğer süt ürünlerine göre D vitamini açısından daha zengin durumdadır ve 100 gramında yaklaşık olarak 150 IU D vitamini içerir (Baykan, & Yaman, 2019; TURKOMP, 2020).

Bitkilerde eser miktarlarda D vitamini bulunur, ancak mantarların D vitamini içeriği bitkilere göre yüksektir. Mantarların D vitamini içeriği UV veya güneş ışınlarına maruz kaldığında yükselmektedir. Hücre zarlarında bolca bulunan ergosterol sayesinde D<sub>2</sub> vitamini içeren mantarlar, eser miktarlarda D<sub>3</sub> vitamini barındırırlar. UV ışınlarına maruz bırakılan mantarların 100 gram taze ağırlıklarında en az 400 IU D vitamini bulunur. Uygun saklama ve pişirme koşullarına bağlı kalınarak tüketildiğinde diğer D vitamini içeren besinlerin çoğundan daha fazla D vitamini sağlarlar. Dünya çapında mantar tüketimi son kırk yılda önemli ölçüde artmıştır ve mantarlar, tek bir porsiyonda önemli miktarda D vitamini sağlayabilen, hayvansal olmayan, zenginleştirilmemiş tek besin kaynağı olma potansiyeline sahiptir (Cardwell, Bornman, James, & Black, 2018).

#### **2.4. D Vitamini Eksikliği**

D vitamini kaynaklarından doğru şekilde yararlanılmamasından dolayı ülkemizde ve dünyada D vitamini yetersizliği veya eksikliği oldukça yaygındır. D vitamini eksikliğinin saptanması noktasında uluslararası kuruluşlar tarafından farklı serum D vitamini referans aralıkları yayınlanmıştır. Örneğin, Orta Avrupa Bilimsel Komitesi tarafından serum 25(OH)D seviyesi 20 ng/ml'nin altında olanlar eksik, 20 ile 30 ng/ml arasında olanlar yetersiz, 30 ile 50 ng/ml arasında olanlar yeterli ve 100 ng/ml'nin üzerinde olanlar ise toksik değer olarak belirlenmiştir. İngiltere Halk Sağlığı ve Ulusal Osteoporoz Derneği tarafından, 10 ng/ml'nin altında olanlar eksik, 10 ile 19,5 ng/ml arasında olanlar yetersiz, 20 ng/ml'nin üzerinde olanlar yeterli

seviyede kabul edilirken toksisite için eşik değeri belirtilmemiştir. Daha çok kabul gören ve yaygın olarak kullanılan veriler ise Amerika Endokrin Derneği tarafından yayınlanan referans değerleridir. Buna göre serum 25(OH)D vitamini değeri 20 ng/ml'nin altında olanlar eksik, 20 ile 30 ng/ml arasında olanlar yetersiz, 30 ng/ml'nin üzerinde olanlar yeterli ve 150 ng/ml'nin üzerinde olanlar ise toksik değer olarak belirlenmiştir. Ayrıca, serum PTH seviyeleri ve serum 25(OH)D seviyeleri ile ters ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda serum 25(OH)D seviyeleri yaklaşık 30-40 ng/ml olduğunda PTH seviyelerinin de normale döndüğü bildirilmiştir. Bu durumdan yola çıkarak serum 25(OH)D ideal değerinin 30 ng/ml'nin üzeri olduğu kanısına varılmıştır (Valcour, Blocki, Hawkins, & Rao, 2012; Fidan, Alkan, & Tosun, 2014; Rockwell, Kraak, Hulver, & Epling, 2018; Öncül Börekçi, 2019).

#### **2.4.1. D Vitamini Eksikliği Prevalansı**

D vitamini eksikliği ve yetersizliği, dünya çapında bir milyardan fazla çocuğu ve yetişkini etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Dünya nüfusunun ancak %50'sinden daha azının yeterli D vitamini seviyesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Hamileler, ten rengi koyu olanlar, obezler, huzurevi sakinleri, hastanede yatan hastalar ve doğrudan güneşe maruz kalmaktan kaçınanlar özellikle yüksek risk altındadır. Obez bireylerde D vitamini eksikliği prevalansının, enlem ve yaştan bağımsız olarak %35 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Pereira-Santos, Costa, Assis, Santos, & Santos, 2015; Holick, 2017; Van Schoor, & Lips, 2017).

Dünya geneline bakıldığında, serum 25(OH)D'nin 12 ng/ml'den daha düşük olarak tanımlanan şiddetli D vitamini eksikliği prevalans oranları ABD genelinde %5,9, Kanada'da %7,4 ve Avrupa'da %13 olarak saptanmıştır. Serum 25(OH)D seviyelerinin 20 ng/ml'nin altında olan D vitamini eksikliği yaygınlığının ise ABD genelinde %24, Kanada'da %37 ve Avrupa'da ise %40 olarak bildirilmiştir. Hindistan, Tunus, Pakistan ve Afganistan'da nüfusun %20'den fazlasının serum 25(OH)D seviyeleri 12 ng/ml'nin altındadır. Hindistan'da 490 milyon kişide D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (Sarafin ve ark., 2015; Cashman ve ark., 2016; Schleicher ve ark., 2016; Amrein ve ark., 2020). D vitamini metabolizmasında rol oynayan belirli hastalıklar da D vitamini eksikliğine yol

açmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastaları ve karaciğer yetmezliği olan hastaların yaklaşık olarak %85-99 arasında değişen oranlarda D vitamini eksikliği prevalansına sahip olabileceği belirtilmiştir (Amrein ve ark., 2020).

Konuyla ilgili olarak yapılan sistematik bir derlemede, 71 adet makale incelenmiş ve D vitamini eksikliği açısından riskli meslek mensupları (vardiyalı işçiler, kurşun işçileri, kömür madencileri ve sağlık çalışanları) karşılaştırılmıştır. D vitamini eksikliği (<20 ng/dL), açık alan çalışanlarına (%48) göre, vardiya usulü çalışanlarda (%80) ve kapalı alanda çalışanlarda (%78) daha yüksek bulunmuştur. Sağlık çalışanlarının da D vitamini eksikliği oranlarının %43-72 arasında olduğu saptanmıştır. İncelemeye göre kapalı alanda çalışanlar, vardiyalı çalışanlar ve sağlık çalışanları D vitamini eksikliği açısından yüksek riskli oldukları gösterilmiştir (Sowah, Fan, Dennett, Hagtvedt, & Straube, 2017).

Hamilelikte D vitamini eksikliği, preeklampsi riskini, sezaryen ihtiyacını, yeni doğanlarda solunum bozuklukları riskini ve diş çürüklerini artırır. Özellikle Çin, Hindistan, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika ve Afrika'daki gebe kadınların çoğu, doğum öncesi D vitamini almamaktadır. Buna bağlı olarak bu ülkelerde hamilelerin tamamına yakınında D vitamini yetersizlikleri bildirilmiştir. D vitamini eksikliği ve yetersizliği dünya çapında çocuklarda da yaygındır. Süt ve bazı meyve sularının D vitamininden zenginleştirildiği halde D vitamini eksikliğinin görülmesine sebep olarak; süt tüketiminde azalma, doğru şekilde güneş ışınlarından yararlanmama ve artan obezite insidansı gösterilmiştir. Dünya çapında, çocukların %30'unda ve yetişkinlerin %60'ında D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir (Holick, 2017).

Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de D vitamini eksikliği ve yetersizliği oldukça yaygındır. 2010 yılında Türk Diyabet Epidemiyoloji Araştırması 2 (TURDEP 2) kapsamında 9560 katılımcı ile çok merkezli gerçekleştirilen çalışmada katılımcıların %93'ünün serum 25(OH)D değerleri 20 ng/ml'nin altında olduğu saptanmıştır. Kadınların ortalama 25(OH)D değerleri bölgelere göre 8,2-9,8 ng/ml arasında değişirken, erkekler ise 10,9-13,5 ng/ml düzeylerinde bulunmuştur (Satman ve ark., 2013).

İstanbul'da hastaneye başvuran ve yaklaşık %85'i kadınlardan oluşan 2488 hastanın D vitamini verileri retrospektif incelenmiştir. Katılımcıların %24'ünde D vitamini yetersizliği, %66,3'ünde ise D vitamini eksikliği belirlenmiştir. Tüm grubun sadece %9,8'inin D vitamini seviyeleri yeterli bulunmuştur (Cigerli ve ark., 2013). Ocak 2011 ile Şubat 2013 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 10089 kadın hastanın D vitamini düzeyleri retrospektif incelendiğinde, D vitamini eksikliği (<20 ng/mL) prevalansı %67,1, yetersizliği (<30 ng/mL) prevalansı da %83,9 olarak bulunmuştur (Çolak, Doğan, Bozkurt, Avcı, & Karademirci, 2015). Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi'ne başvuran 6198 bireyin serum 25(OH)D düzeyleri geriye dönük incelenmiş ve sadece %15,6'sının yeterli D vitamini seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (Matyar, Dişel, Akpınar, Kutnu, & İnal, 2017). Benzer şekilde İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 8161 bireyin retrospektif değerleri incelendiğinde, katılımcıların sadece %11,3'ünün yeterli D vitamini konsantrasyonuna sahip oldukları saptanmıştır (Bozkaya ve ark., 2017). Güneydoğu illerimizden Diyarbakır'da kış mevsiminde 264 birey üzerinde yapılan çalışmada, katılımcıların %94'ünde D vitamini eksikliği (<20 ng/mL) rapor edilmiştir (Taşkiran, & Cansu, 2017).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın bir süredir uyguladığı gebelerde ve bebeklerde D vitamini destek programları kapsamında yapılan araştırmalarda başarılı sonuçlar verdiğini görmekteyiz. Yeni doğan grubundan ergenliğe kadar olan yaş aralığı üzerinde, Ege, Batı Karadeniz Bölgeleri ile Erzincan ilinde yapılan örnek çalışmalarda yaşamın ilk yıllarında serum D vitamini düzeyleri yeterli seviyelerdeyken, yıllar ile serum D vitamini seviyeleri ters korelasyon göstermiştir. Yeni doğanlar için sağlık politikasında da yer alan D vitamini desteğinin ileri yaşlarda özellikle ergenlik döneminde uygulanmasının uygun olacağı görüşü belirtilmiştir (N.Doğan, Çolak, Güden, & Üstüner, 2015; Topal ve ark., 2018; E.Doğan, & Sevinç, 2021).

#### **2.4.2. D Vitamini Eksikliği Etiyolojisi**

D vitamini eksikliğinin altında yatan tek bir neden yoktur, ancak düşük UVB mevcudiyeti ve/veya diyetle düşük D vitamini alımı birlikte anahtar öneme sahiptir.

İnsanlarda D vitamininin ana kaynağı, ciltte güneş ışınları etkisiyle gerçekleşen kutanöz sentezdir. Bunlara ek olarak D vitamini eksikliği yaş, obezite, organ yetmezliği, bazı ilaçların kullanımı, gen polimorfizmleri, emilim bozuklukları gibi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Aşağıda D vitamini eksikliğine sıkça neden olabilecek durumlar verilmiştir (Naeem, 2010; Gröber, & Kisters, 2012; Barrea ve ark., 2017; Holick, 2017; R.Antonucci, Locci, Clemente, Chicconi, & L.Antonucci, 2018; Lips ve ark., 2019; Öncül Börekçi, 2019; Cashman, 2020).

#### D Vitamini Eksikliği Nedenleri:

- Güneş ışığından yetersiz yararlanma
  - Kapalı alanda çalışma
  - Televizyon, bilgisayar bağımlılığı
  - Giyim tarzı
  - Güneş koruyucu krem kullanımı
  - Hava kirliliği
  - Cam arkasında güneşlenme
  - Yüksek enlemde yer alma
  - Kış mevsimi
  - UVB'nin en yüksek olduğu öğle saatlerinde dışarı çıkmama
  - Hastanede uzun süreli yatarak tedavi
- Diyetle düşük D vitamini alımı
  - Balık, mantar, yumurta gibi D vitamini kaynaklarının az tüketilmesi
  - D vitamini takviyeli gıda tüketilmemesi
  - Laktoz intoleransı
  - Sosyo ekonomik durum
  - Fast food tarzı beslenme
  - D vitamin supplementi kullanmama
- Fizyolojik faktörler
  - Koyu cilt pigmentasyonu
  - Yaşlanma
  - Hamilelik
- Hastalık ve Organ Yetmezlikleri

- Obezite
- Emilim bozukluğu hastalıkları (çölyak, laktoz intoleransı, kistik fibroz, kısa barsak sendromu, gıda alerjileri)
- Karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom
- Pankreas yetersizliği
- Sindirim sistemi cerrahi girişimler (bariatrik cerrahi, gastrektomi)
- İlaç kullanımı
  - Sistemik glukokortikoidler
  - Antifungal ilaçlar
  - Antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin)
  - Tüberküloz ilaçları (rifampisin)
  - Antiretroviral ilaçlar
- Genetik faktörler
  - VDR gen polimorfizmi
  - DBP gen polimorfizmi

### **2.4.3. D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi**

D vitamininin özellikle iskelet dışı sağlık sorunlarının tedavisindeki rolü, son yıllarda araştırmacılar tarafından fazlaca ilgi görmüştür. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin yüksek insidansı ortaya konulmuş, eksikliğinin giderilmesi ile ilgili birçok öneri sunulmuştur. Buna bağlı olarak da D vitamini eksikliğinin klinik yönetimi ile ilişkili maliyetler katlanarak artmıştır. Bu duruma yönelik mali analizler, D vitamini eksikliğini önlemeye yönelik maliyet-etkin programların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, hiçbir bulgu veya kanıt, sağlık sonuçlarını iyileştirmek için D vitamini taramasını desteklememektedir. Yetkili kurum ve uzman görüşlerine göre, asemptomatik veya D vitamini eksikliği riski altında olan tüm kesimin D vitamini taramasının gerekli olmadığı yönündedir. 2018 yılında yayınlanan bir makalede, yedi ülkede yapılan 13 çalışma incelenmiş ve D vitamini laboratuvar tetkikleri ile ilgili maliyetlerde tutarlı bir artış olduğunu gösterilmiştir. Bu yüksek maliyetlere rağmen, D vitamini eksikliğini önlemeye ve tedavi etmeye

yönelik müdahaleler ancak kısa vadede etkili olmuştur. 2010 yılında Avustralya’da D vitamini testleri için yapılan harcamanın, toplam ulusal sağlık giderlerinin %1’ini oluşturduğu rapor edilmiştir. 2011 yılında ABD’de 65 yaş üstü veya engelli bireylerin D vitamini analizleri için 224 milyon dolar harcadığı bildirilmiştir (Rockwell ve ark., 2018).

Güneş ışığından doğru şekilde yararlanma, doğal D vitamini içeren gıdaların tüketiminin artırılması, D vitaminince zenginleştirilmiş gıdaların tüketilmesi ve D vitamini preparatlarının kullanılması gibi yöntemlerle D vitamini eksikliğini önlemek mümkündür. Güneş ışınlarından yararlanarak D vitamini ihtiyacının karşılanması, etkili, doğal, ekonomik ve toksik olmayan yöntemdir. Ancak güneşe maruz kalınan zaman, mevsim, güneş koruyucu krem kullanımı, ikamet edilen enlem, hava kirliliği, etnik köken, ten rengi, giyim tarzı gibi durumlar güneş ışığı aracılığıyla D vitamini sentezini etkilemektedir. Güneş ışınlarının dik geldiği saatlerde (10.00 ile 15.00 saatleri arası), açık havada (perde, tül veya cam arkasında olmadan), vücudun MED oluşacak kadar güneşe maruz kalması yeterli D vitamini sağlayacaktır (Öncül Börekçi, 2019). Güneş ışınları aracılığıyla D vitamini sentezinin avantajlarının yanı sıra cilt kanseri riski oluşturması gibi dezavantajları da vardır. Yapılan araştırma sonuçları cilt kanserini önlemek için özellikle 6 aydan küçük çocukları doğrudan güneş ışığından uzak tutma önerilerine yol açmıştır. Ayrıca UVB maruziyetinin, yeterli D vitamini sentezi için hiçbir güvenli eşiğinin bulunmadığı iddia edilmiştir (Munns ve ark., 2016; Antonucci ve ark., 2018). Konuyla ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmakla birlikte yakın zamanda cerrahi işlemlerle elde edilen insan deri örnekleri üzerinde Boston Üniversitesi’nde yapılan bir in vitro çalışmada, deri örnekleri ışık yayan diyot (LED) aracılığıyla farklı dozlarda UVB ışınlarına maruz bırakılmıştır. Çalışma sonucunda doza bağlı olarak 7-dehidrokolesterolden D<sub>3</sub> vitamini sentezi anlamlı olarak arttığı rapor edilmiş ve D vitamini sentezi için doz ayarlı UVB-LED lambaların geliştirilip kullanılabileceği öne sürülmüştür (Veronikis ve ark., 2020).

Ulusal ve uluslararası kuruluşlar tarafından yapılan D vitamini analizlerine göre, doğal besinlerle D vitamini seviyelerinin istenilen düzeye yükseltilmesi pek mümkün görünmemektedir. Bu durum, gıdalarda D vitamini zenginleştirilmesi ile ilgili araştırmaların önemini artırmaktadır. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), günlük D

vitamini gereksinimini karşılamak için zenginleştirmeyi etkili ve güvenli yöntem olarak kabul etmektedir. Ancak, hedef kitlenin heterojen oluşu, doz aşım riskinin bulunması ve zenginleştirilen gıdanın işleme ve saklama süreçlerinde D vitamini kayıplarının oluşması gibi dezavantajlar da mevcuttur (Baykan, & Yaman, 2019; Maurya, Bashir, & Aggarwal, 2020).

D vitamininden zenginleştirme çalışmaları 1930'lu yıllarda ABD'de başlamıştır. İlk olarak süte eklenen D vitamini, daha sonra kahvaltılık tahıllar, yoğurt, peynir, margarin ve bazı meyve sularına eklenmiştir (Pilz, Marz, Cashman, Kiely, & Whiting, 2018). 2012 yılında 16 makalenin dâhil edildiği meta-analiz çalışmasında, D vitamini takviye edilmiş gıdalardan ortalama 11 µg/gün (3-25 µg/gün) D vitamini alımının, serum/plazma 25(OH)D'yi yaklaşık olarak 7,76 ng/ml artırdığı ifade edilmiştir (Black, Seamans, Cashman, & Kiely, 2012). 1-18 yaş arası grubun değerlendirildiği başka bir çalışmada süt, tahıl, meyve suyu, ekmek, yoğurt ve peynirin D vitaminince zenginleştirilmesiyle serum 25(OH)D seviyeleri ortalama 6,2 ng/ml yükselmektedir. Buna ek olarak bilişsel işlev ve zekâ katsayısı (IQ) düzeylerinin de arttığı rapor edilmiştir (Al Khalifah ve ark., 2020). Benzer şekilde yapılan başka bir sistematik derlemede incelenen beş çalışmanın dördünde gıda zenginleştirilmesiyle D vitamini konsantrasyonlarının artarak yeterli seviyeye ulaştığı bildirilmiştir. 2-11 yaş arası 792 çocuğun dâhil edildiği bu çalışmada, hiçbir katılımcının serum 25(OH)D değeri 100 ng/ml'yi aşmadığı ve zenginleştirilmiş gıda alımının güvenli olduğu savunulmuştur (Brandão-Lima ve ark., 2019). D vitamininden zenginleştirilmiş gıdaların tüm ırk, cinsiyet ve yaş gruplarının ihtiyaçlarını karşılama yeterliliği sorgulanmakta ve gıda tüketim çeşitliliği hesaba katılarak iyi tasarlanmış, sürdürülebilir takviye stratejilerine ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. Nitekim 1950'lerde İngiltere'de raşitizmin önlenmesi için bazı süt ürünlerinin yüksek dozda D vitamini ile zenginleştirilmesi, küçük çocuklarda hiperkalsemi vakalarına yol açtığı için zorunlu D vitamini takviye politikasının kısa süre sonra sona erdirildiği unutulmamalıdır (J.Guo, Lovegrove, & Givens, 2019).

Gıdalara doğrudan D vitamini ilavesinin yanı sıra son zamanlarda "biyofortifikasyon" yani hayvan yemlerine D vitamini ilavesiyle biyolojik güçlendirme çalışmaları yapılmaktadır. Özellikle yumurta, balık ve sütte biyofortifikasyon yöntemi çalışmaları yapılmıştır. Tavuk, balık ve inek yemlerine D<sub>3</sub>



vitamini eklenerek besinlerin 25(OH)D<sub>3</sub> içeriklerinin arttığı görülmüştür. Ancak bu yöntemle D vitamini içeriği artırılan gıdaların insanlar tarafından tüketilmesiyle ilgili çalışmalar çelişkili ve yetersizdir. D<sub>3</sub> vitamini takviyesi, serum 25(OH)D seviyelerini yükseltmede D<sub>2</sub> vitamininden daha etkilidir (J.Guo ve ark., 2019).

Süt, yapılan çalışmaların birçoğunda D vitamininden zenginleştirme açısından ideal besin olarak görülse de ülkemizde süt tüketiminin yaygın olmaması sebebiyle uygun görülmemektedir. Ülkemizde hiç süt tüketmeyenlerin oranı %44,6 iken, haftada 1-2 kez süt tüketenlerin oranı yaklaşık olarak %19,5 olarak rapor edilmiştir. Ülkemiz için süt yerine daha çok tercih edilen yoğurt ve ayran başta olmak üzere diğer süt ürünlerinin D vitaminince zenginleştirilmesi daha verimli olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca daha az kalori alma kaygısıyla yağ oranı azaltılmış süt ürünlerinin fazla talep görmesi, yağda çözünen bir vitamin olan D vitamini alımını da zorlaştırmaktadır. Son yıllarda nanoteknolojik gelişmeler de kullanılarak D vitamini biyoyararlanımını artırmak amacıyla yürütülen mikrokapsülleme çalışmaları D vitamini eksikliğinin ortadan kaldırılması adına iyi gelişmelerdendir (Küçük, & Yıbar, 2018; Zahedirad ve ark., 2019; Maurya ve ark., 2020).

D vitamini yetersizliği veya eksikliğini tedavi etmek ve devamında normal düzeyini korumak amacıyla dışarıdan D vitamini preparatları (damla, tablet vs.) kullanılabilir. Ancak bu yöntemin maliyetli olması, toksikasyon riskinin olması ve sürdürülebilirliğinin düşük olması gibi dezavantajları vardır. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu'nun önerilerinde, 19-70 yaş arası bireyler için günlük minimum D vitamini ihtiyacı 600 IU, 70 yaş üzeri için 800 IU olarak belirtilmiştir. Serum 25(OH)D değeri 88 ng/ml'nin üzerine çıktığında hiperkalsiüri başladığı ve günlük maksimum D vitamini alımının 4000 IU olması gerektiği bildirilmiştir. Alınan her 100 IU D vitamini, serum 25(OH)D değerini 0,7-1 ng/ml artırmaktadır. D vitamini ilavesiyle beraber kalsiyum alımının önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca D vitamini eksikliği olanlarda (<20 ng/mL) 6-8 hafta D vitamini yüklemesi yapılarak (50000 IU/hafta) serum 25(OH) değerlerinin 30 ng/ml'nin üzerine çıkması sağlanmalıdır (TEMĐ, 2019). Yaşamın ilk yıllarında büyüme hızının yüksek olmasından dolayı, sadece anne sütü alanlar da dâhil 1 yaşına kadar olan bebeklerin günlük 400 IU D vitamini alması önerilmiştir. 1-18 yaş arası için uygun D vitamini miktarı 600 IU/gün

olarak bildirilmiştir. Hamilelerde bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak günlük 600-800 IU D vitamini alınması önerilmektedir (Cashman ve ark., 2016; Antonucci ve ark., 2018; Lips ve ark., 2019). Ayrıca yakın zamanda yayınlanan İngiltere Halk Sağlığı Kurumu'nun bildirisine göre, Yeni Tip Koronavirüs (Kovid-19) salgınına yönelik önlemler gereği evde geçirilen sürenin artması göz önüne alındığında ilave D vitamini alımının önemi vurgulanmıştır (Buttriss, & Lanham-New, 2020).

## **2.5. Güneş Koruyucu Krem Kullanımı ve D Vitamini İlişkisi**

D vitamini çoğunluğu yeterli UVB güneş ışığı varlığında deride sentez edilirken, 40 dereceden daha yüksek enlemlerde kış mevsiminde çok az sentezlenir veya hiç sentezlenmez. Kış mevsiminden ziyade, yaz aylarında güneşe maruz kalmanın yetersiz olmasının birçok nedeni vardır ve bunlar ortama göre değişir. Çoğu cilt kanseri için aşırı güneşe maruz kalma ana risk faktörü olduğundan, halk eğitim kampanyaları güneş ışığına maruz kalmanın sınırlandırılmasını önermektedir. Güneş güvenliği tavsiyelerine olan bağlılığın artması ve aşırı güneşe maruz kalma ile cilt kanseri arasındaki bağlantılara ilişkin farkındalığın yanı sıra erken kırışıklıklar, güneş koruyucu kremlerin yaygın şekilde kullanılmasına ve kozmetik ürünlerde güneş koruma faktörlü bileşenlerin dâhil edilmesine yol açmıştır (Cashman, 2020). Güneş koruyucu kremler 40 yılı aşkın süredir ultraviyole radyasyonuna karşı en popüler korunma aracı olarak kullanılmaktadır. Piyasada farklı absorpsiyon spektrumuna sahip organik ve inorganik filtre içeren çeşitleri mevcuttur. UVR'yi filtreler veya saçarlar. UVB'den koruma, minimum eritem dozuna dayalı GKF olarak ölçülür. Güneş koruyucu krem kullanımının özellikle aktinik keratozlar, skuamöz hücreli karsinomlar ve cilt yaşlanması üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (Bens, 2014). Güneş koruyucu krem kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Danimarka'da güneş koruyucu krem kullanımı üzerine yapılan bir araştırmada 1306 sahil tutkunu birey incelenmiş, 1997 yılında kadınların %45'i güneş koruyucu krem kullanırken, 2016 yılında bu oran %78 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde ise 1997 ve 2016 yıllarında bu oran sırasıyla %39 ve %49 olarak bulunmuştur. Kullanılan krem yoğunluğu ortalama olarak 1992 yılında 0.48 mg/cm<sup>2</sup> iken, 2016 yılında 0.57

mg/cm<sup>2</sup> olduğu, buna paralel olarak kremlerin GKF değerlerinin de arttığı gözlenmiştir (Heerfordt ve ark., 2017). Buna benzer şekilde ABD ve Norveç'te yapılan araştırmalarda, cilt kanserinden korunmak amacıyla güneş koruyucu krem kullanımının artan eğilimde olduğu rapor edilmiştir (Ghiasvand ve ark., 2015; Holman ve ark., 2018).

Yapılan bir derlemede, özellikle koruma faktörleri yüksek olan güneş kremlerinin yaygın kullanımının ciltte güneş kaynaklı previtamin D sentezini inhibe ederek serum D vitamini düzeylerini düşürebileceği endişesi dile getirilmiştir (Norval, & Wulf, 2009). Güneş koruyucu kremler önerildiği şekilde 2 mg/cm<sup>2</sup> kalınlıkta kullanılırsa D vitamininin kutanöz sentezini bozabileceği ancak 1,5 mg/cm<sup>2</sup>'nin altındaki kalınlıklarda kullanılması durumunda sentezin gerçekleşebileceği ifade edilmektedir (Bens, 2014). Güneş simülatörü kullanılarak yapılan bir in vitro deneyde, genel kullanım yoğunluğundaki (0,8-1 mg/cm<sup>2</sup>) güneş koruyucu kremin önemli miktarda UV radyasyonu geçişine izin vererek previtamin D sentezinin devam ettiği rapor edilmiştir (Grigalavicius, Iani, & Juzeniene, 2016). Açık tenli, 37 sağlıklı birey üzerinde yapılan randomize klinik çalışmada farklı yoğunluklarda (0 mg/cm<sup>2</sup> - 0,5 mg/cm<sup>2</sup> - 1 mg/cm<sup>2</sup> - 1,5 mg/cm<sup>2</sup> - 2 mg/cm<sup>2</sup>) kullanılan 8 GKF'li güneş koruyucu kremin serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerine etkisi incelenmiştir. Vücudun %25'ini kapsayan krem uygulamasından 20 dakika sonra sabit UVB dozu ile ışın uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, 2 mg/cm<sup>2</sup> kalınlığında krem uygulanan grupta D vitamini düzeyi değişmezken, diğer gruplarda artış gözlenmiştir. Ayrıca UVB radyasyonuna cevap olarak, kullanılan krem kalınlığı azaldıkça serum D vitamini artış göstermiştir (Faurichou ve ark., 2012). İnsanlarda değişik vücut yüzey alanlarına 50 GKF'li güneş koruyucu krem uygulanarak yapılan başka bir çalışmada, yüzey alanından bağımsız olarak güneş koruyucu krem kullanımının kutanöz previtamin D üretimini ciddi oranda (%75,7-92,5) azalttığı bulunmuştur. Fakat dolaşımdaki 25(OH)D<sub>3</sub> miktarları minimal oranda (%7,7-13,2) azalmıştır (Libon ve ark., 2017).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanları

Etik kurul onayı, Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (BAUN HADYEK, Tarih: 25.04.2019, Karar No: 2019/4-2) alınan çalışma, Balıkesir Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Bakım, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmamızda 40 adet, 8 haftalık Wistar Albino ırkı erkek rat (~200-250 g) kullanıldı.

#### 3.2. Kullanılan Araç Gereçler

Tıraş makinesi (Oster Golden A5, A.B.D.)

Hassas terazi (Kern PFB 6000-1, Almanya)

Satirifij cihazı (Hettich Universal 320R, Almanya)

Derin dondurucu (-40 °C, Panasonic MDF-U443-PE, Japonya)

Otoanalizör (Beckman Coulter AU680, A.B.D.)

LC-MS/MS (Sıvı kromatografi-ardışık kütle spektrometrisi) cihazı (Quantum Access Max, Thermo scientific, A.B.D.)

Işık mikroskobu (Nikon Eclipse CI, Amsterdam, Hollanda)

Ventana Benchmark XT boyama cihazı (Ventana Medical Systems, Roche Diagnostics Co., Mannheim, Almanya)

Değişik hacimlerde otomatik pipet (Eppendorf, Almanya)

Değişik hacimlerde pipet ucu (Isolab Laborgerate GmbH, Almanya)

Jelli kan alma tüpleri (BD Vacutainer, A.B.D.)

Eppendorf tüpleri (Isolab Laborgerate GmbH, Almanya)

Enjektör 10 ml'lik (Ayset, Türkiye)

Numune kabı (Fıratmed, Türkiye)

Lateks muayene eldiveni (Beybi, Türkiye)

### 3.3. Kullanılan Malzemeler

Devit-3 IM/oral ampul, 300.000IU/ml (Deva, Türkiye)

Devit-3 oral damla, 50.000IU/15ml (Deva, Türkiye)

Güneş koruyucu krem, 30 GKF (Sebamed, Almanya)

CD34 birincil antikor (Kat no: ab81289; Abcam, Cambridge, Massachusetts, A.B.D.)

XT ultraView DAB Kiti (Ventana Medical Systems, Roche Diagnostics Co., Mannheim, Almanya)

Formaldehit (%10 nötral tamponlu)

Vitamin D analiz kit (EqC Lab. Tek. ve Ar-Ge A.Ş., Türkiye)

### 3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Uygulamalar

Tüm hayvanlar 4 haftalık deney öncesi alışma dönemi ve 8 haftalık deney süresi boyunca 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngü içerisinde D vitamininden fakir yem ve su alımları serbest bırakılarak, sıcaklığı sabit tutulan ( $21\pm 3^{\circ}\text{C}$ ) odada barındırıldı. D vitamininden fakir rat yemi (Tablo 1), güneş ışığı ve UVB'den korunarak depolanması sağlandı. 40 adet rat rastgele her grupta 8 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı:

**1. Bazal Grup (B):** Biyokimyasal parametrelerin deney başlangıcındaki düzeylerini belirlemek için oluşturuldu.

**2. Sadece Tıraş Grubu (T):** 8 hafta boyunca sadece tıraş işlemi yapıldı, cilde hiçbir uygulama yapılmadı.

**3. Tıraş + D vitamini Grubu (TD):** 8 hafta boyunca tıraş işlemi yapıldı ve cilde sadece D<sub>3</sub> vitamini (Devit-3 damla) uygulandı.

**4. Tıraş + Güneş Koruyucu Krem Grubu (TG):** 8 hafta boyunca tıraş işlemi yapıldı ve cilde sadece güneş koruyucu krem uygulandı.

**5. Tıraş + D Vitamini Eklenmiş Güneş Koruyucu Krem Grubu (TDG):** 8 hafta boyunca tıraş işlemi yapıldı ve cilde D<sub>3</sub> vitamini eklenmiş güneş koruyucu krem uygulandı.

Deney gruplarının oluşturulmasının hemen ardından B grubunda yer alan hayvanların hassas teraziyle canlı ağırlıkları kaydedilerek, uygun anestezi altında serum ve deri örnekleri alındıktan sonra ötenazileri gerçekleştirildi. Alınan örnekler analiz süresine kadar -40°C'de saklandı.

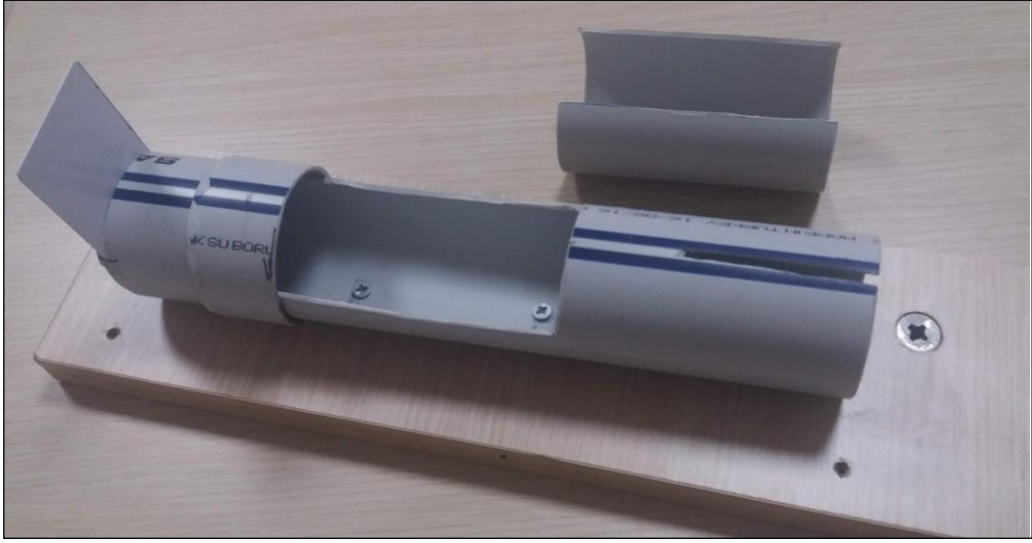
Uygulamaların yapılacağı diğer dört grup için, geliştirilen özel bir ekipman yardımıyla (Şekil 7) ratların sırt bölgesi (yaklaşık 80 cm<sup>2</sup>) tıraş makinesi kullanılarak gün aşırı tıraşlandı (Şekil 8). Çalışmada piyasada ticari olarak satılan 30 güneş koruma faktörlü krem (Tablo 2) kullanıldı. Güneş koruyucu krem 2 mg/cm<sup>2</sup> yoğunluğunda olacak şekilde eldivenli parmak ucu ile dairesel hareketlerle günlük olarak tıraş edilmiş bölgeye uygulandı (Food and Drug Administration [FDA], 2011; Osmond-McLeod ve ark., 2016).

T grubuna sadece tıraşlama işlemi yapılırken, TD grubuna tıraşlanmış bölgeye her gün 60 µl Devit-3 damla (içeriğinde 5 µg D<sub>3</sub> vitamini) uygulandı. İçeriğinde ayçiçek yağı bulunan “Devit-3” damla, yağ asitlerinin (özellikle oleik asit) cildi tahriş etmediği ve penetrasyonu artırdığı yönünde araştırmalar olmasının yanı sıra doğal bir bileşik olduğundan dolayı tercih edilmiştir (Larrucea, Arellano, Santoyo, & Ygartua, 2001; Shah ve ark., 2012).

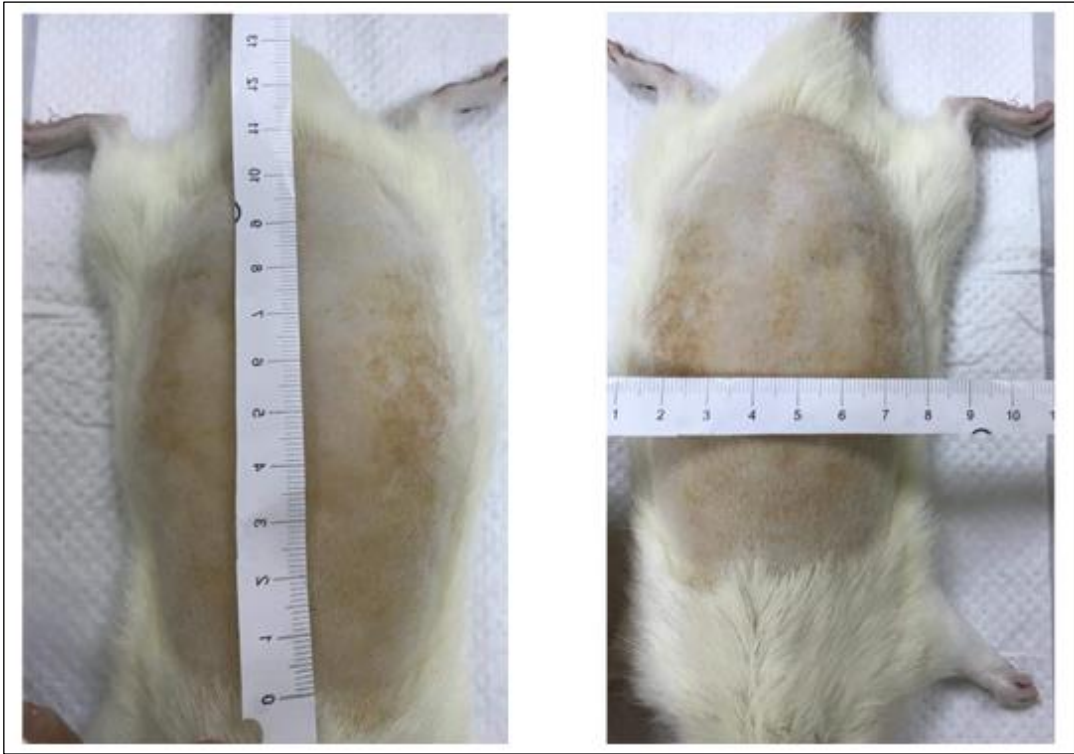
TG grubuna tıraşlanmış bölgeye her gün 160 mg (2mg/cm<sup>2</sup> yoğunluğunda) güneş koruyucu krem doğrudan uygulanırken, TDG grubuna ise tıraşlanmış bölgeye içerisine D<sub>3</sub> vitamini eklenmiş (Devit-3 ampul) 160 mg (2mg/cm<sup>2</sup> yoğunluğunda) güneş koruyucu krem (5 µg D vitamini içeriğinde) uygulandı.

**Tablo 1.** D vitamininden fakir rat yemi içeriği

<b>Madde Adı</b>	<b>Miktarı</b>
Ham protein	20 (%)
Ham selüloz	5,2 (%)
Ham yağ	2,7 (%)
Kalsiyum	0,9 (%)
Fosfor	0,6 (%)
Sodyum	0,14 (%)
Lizin	0,95 (%)
Metiyonin	0,4 (%)
Sistein	0,26 (%)
A vitamini	24000 (IU/kg)
D vitamini	Eser
E vitamini	300 (IU/kg)
K vitamini	30 (IU/kg)
B1 vitamini	20 (IU/kg)
B2 vitamini	20 (IU/kg)
B6 vitamini	12 (IU/kg)
B12 vitamini	100 (mcg/kg)
Nikotinik asit	100 (mg/kg)
Pantotenik asit	41 (mg/kg)
Biotin	6,3 (mg/kg)
Kolin	1000 (mg/kg)



Şekil 7. Ratların sırt bölgelerini tıraşlamak için geliştirilen ekipman



Şekil 8. Sırt bölgesi tıraşlanan ratların enine ve boyuna görünümü



**Tablo 2.** Güneş koruyucu krem içeriği

<b>Bileşen Adı</b>	<b>Fonksiyonu</b>
Dibütil Adipat	Yumuşatıcı
Oktokriolen	Güneş koruyucu (UVA, UVB)
C 12-13 alkil benzoat	Yumuşatıcı
Gliserin	Çözücü, nemlendirici
Gliseril stearat	Yumuşatıcı, emülgatör
Titanyum dioksit	Güneş koruyucu (UVA, UVB)
Dimetikon	Yumuşatıcı
Vp/Eikosen kopolimeri	Viskozite kontrolü
Setearil izononanoat	Yumuşatıcı
Dietilamino hidroksibenzoil heksil benzoat	Güneş koruyucu (UVA)
Bütil metoksidibenzoilmetan	Güneş koruyucu (UVA, UVB)
Lauril glikozit	Sümfaktan
Poligliseril-2 Dipolihidroksistearat	Cilt bakımı
Mikrokristal selüloz	Viskozite kontrolü
Bis-etilheksiloksifenol metoksifenil triazin	Güneş koruyucu (UVA, UVB)
Pantenol	Antistatik, nemlendirici
Tokoferil asetat	Antioksidan
İnülün	Cilt bakımı, nemlendirici
Lesitin	Emülgatör, cilt bakımı
Bisabolol	Antiinflamatuvar
Sodyum setearil sülfat	Sümfaktan
Ksantan sakızı	Viskozite kontrolü
Selüloz sakızı	Viskozite kontrolü
Setearil alkol	Sümfaktan, viskozite kontrolü, emülgatör
Setil palmitat	Yumuşatıcı
Kokogliseritler	Yumuşatıcı, emülgatör
Dietilheksil Butamido Triazon	Güneş koruyucu (UVB)
Disodyum EDTA	Şelatlama, viskozite kontrolü
Silika	Viskozite kontrolü
Sitrik asit	pH düzenleyici
Sodyum hidroksit	pH düzenleyici
Parfüm	Koku
Benzil alkol	Koruyucu, çözücü
Dehidroasetik asit	Koruyucu
Etilheksilgliserin	Koruyucu, nemlendirici
Fenoksietanol	Koruyucu
Sorbik asit	Koruyucu
Su	Çözücü

### 3.5. Örneklerin Toplanması

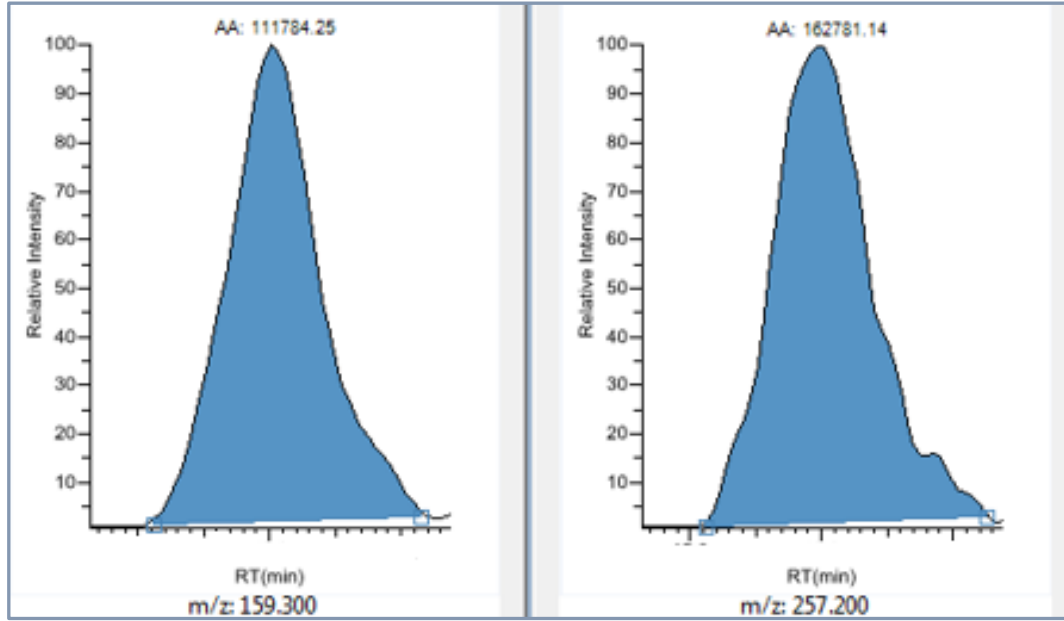
8 haftalık deney süresi sonunda hassas teraziyle hayvanların canlı ağırlıkları kaydedilerek 80 mg/kg ketamin, 8 mg/kg ksilazin anestezisi uygulandı. Derin anestezisi altında, kardiyak ponksiyon uygulanarak 5 ml kan numunesi jelli tüplere alındı. Tıraşlanmış sırt bölgesinden yaklaşık 3 cm çapında deri örneği alındıktan sonra ötenazi işlemi gerçekleştirildi. Kan örnekleri 1300Xg'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri ependorf tüplere alınarak analiz süresine kadar -40°C'de saklandı.

### 3.6. Biyokimyasal Ölçümler

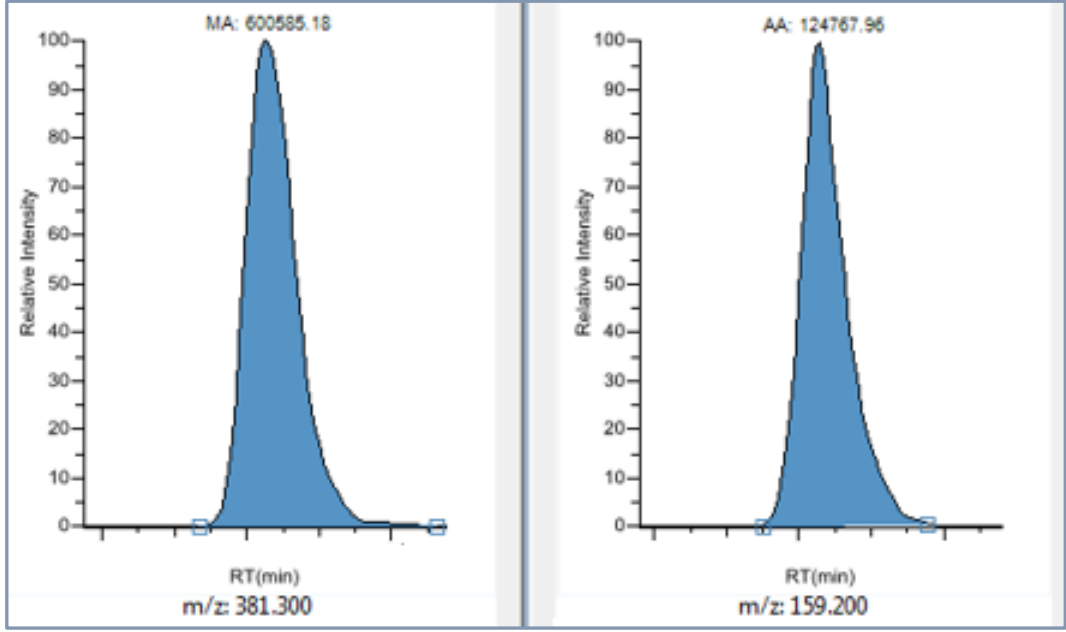
Alınan örneklerden serum aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri otoanalizör aracılığıyla ticari kitler kullanılarak belirlendi (AU 680, Beckman Coulter, ABD). Plazma D vitamini metabolitleri, LC-MS/MS cihazında ticari kit kullanılarak tayin edildi (EqC Lab. Tek. ve Ar-Ge A.Ş., Türkiye). 25(OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)D<sub>2</sub> metabolitlerinin analizleri gerçekleştirildi, ancak ölçümler sırasında hiçbir örnekte 25(OH)D<sub>2</sub> metabolitine rastlanmadı. Analizler için Thermo-Dionex HPLC ve Thermo Quantum Access Max kütle spektrometre sistemleri kullanıldı. LC-MS/MS analizlerinde plazmaya internal standart eklenmesi sonrası protein çöktürme işlemi yapıldı. 10.000Xg'de santrifüj edilen örneklerden alınan üst faz analiz için vialer alındı. Kromatografik saflaştırma için örnekler HPLC cihazına verildi. Mobil faz akış hızı 0.6 mL/dk, örnek hacmi 20 µL olarak belirlendi. Kütle spektrometrik analiz için atmosfer basıncı kimyasal iyonizasyon (APCI) iyon kaynağı ile iyonlaştırma sağlandı. Kapiller sıcaklığı 250°C, vaporizör sıcaklığı 270°C, sheath ve aux gaz basıncı ise sırasıyla 50 ve 15 arb olarak seçildi. Analitlerin kütle spektrometri parametreleri Tablo 3; 25(OH)D<sub>3</sub> formunun her iki iyon geçişi için örnek kromatogramı Şekil 9; 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> formunun her iki iyon geçişi için örnek kromatogramı Şekil 10'da verilmiştir. Yönteme ait gün içi ve günler arası kesinlik %5'in altında gözlemlendi. Her 3 parametre için lineerite %99'un üzerinde olduğu ve 200 ng/mL düzeyine kadar lineer olduğu tespit edildi (Şekil 11 ve 12).

**Tablo 3.** Analitlerin kütle spektrometri parametreleri

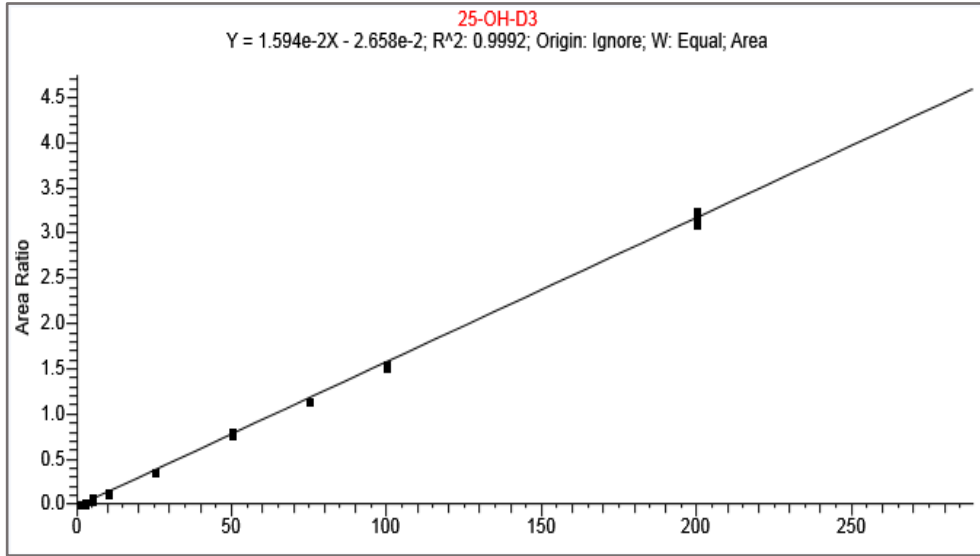
Analit adı	Parent İyon	Product İyon	Kolizyon Enerjisi	Polarite
<b>25(OH)D<sub>3</sub></b>	401,3	159,3	30	+
<b>25(OH)D<sub>3</sub></b>	401,3	257,2	15	+
<b>24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b>	417,3	159,2	30	+
<b>24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b>	417,3	381,3	15	+
<b>25(OH)D<sub>3</sub>-d<sub>3</sub></b>	404,3	257	15	+
<b>24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-d<sub>6</sub></b>	423,3	159,3	30	+



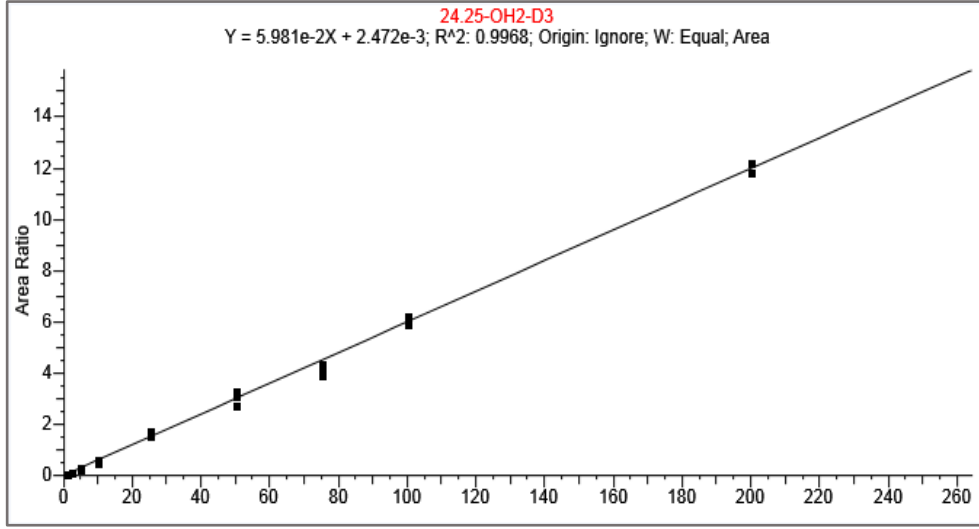
**Şekil 9.** 25(OH)D<sub>3</sub> formunun her iki iyon geçişi için örnek kromatogramı



Şekil 10. 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> formunun her iki iyon geçişi için örnek kromatogramı



Şekil 11. 25(OH)D<sub>3</sub> parametresinin linearite grafiği



Şekil 12. 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> parametresinin linearite grafiği

### 3.7. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için, alınan biyopsi örnekleri %10 nötral tamponlu formaldehit ile fikse edilip doku takip işlemleri sonrası parafine gömüldü. 4 mm kesitler alınarak cam slaytlara yerleştirildi ve histopatolojik inceleme için hematoksilen eozin ile boyandı. Örneklerin epidermis kalınlığı, deri eklerinin durumu, inflamatuvar yanıt ve vaskülarite gibi histopatolojik özellikleri ışık mikroskopunda uzman patolog tarafından değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyama için CD34 birincil antikor olarak kullanıldı. Boyama, XT ultraView DAB Kiti ile Ventana Benchmark XT boyama cihazında üreticinin protokolüne göre yapıldı. Vasküler yapıların endotel hücrelerindeki kahverengi boyanma CD34 ekspresyonunu ortaya çıkardı.

### 3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler “IBM SPSS 25.0” paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini araştırmak için dağılım grafikleri (histogram) ile “Shapiro-Wilk” testi kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar normal dağılıma uygun olarak “One-Way ANOVA” testi ile yapıldı. Grupların ikili karşılaştırmalarında varyanslar homojen ise “Tukey” analizinden yararlanıldı.

Varyansların homojen olmadığı durumda “Welch Testi” uygulanarak, grupların ikili karşılaştırmalarında “Tamhane T2” analizi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise “Ki-kare Testi” ve “Fisher’s Kesin Testi” uygulandı. Parametreler arası ilişkinin değerlendirilmesinde “Pearson Korelasyon Analizi” yapıldı.  $P < 0,05$  olduğu durumlar, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya 40 adet rat ile başlamış ancak bir serum örneğinin hemolizli olması nedeniyle çalışma dışı bırakılması sonucu, 39 adet rat değerlendirmeye alınmıştır. Buna göre bazal grup (B), sadece tıraş grubu (T), tıraş ve sadece D vitamini grubu (TD), tıraş ve sadece güneş koruyucu krem grubu (TG) için 8'er; tıraş ve D vitamini eklenmiş güneş koruyucu krem grubu (TDG) için 7 hayvan incelenmiştir. Çalışma başında ve sonunda ratların vücut ağırlıkları kaydedilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Deney Başlangıcındaki ve Sonundaki Rat Ağırlıkları

Gruplar	Deney Başlangıcı		Deney Sonu	
	n	Rat Ağırlık (g, $\bar{X}\pm SS$ )	n	Rat Ağırlık (g, $\bar{X}\pm SS$ )
B	8	210,88±18,45	-	-
T	8	221,30±9,92	8	389,50±17,04
TD	8	216,50±9,62	8	373,63±24,72
TG	8	224,38±15,32	8	404,63±40,12
TDG	8	209,14±10,67	7	357,43±29,06

$\bar{X}$ : Ortalama, SS: Standart sapma, B: Bazal grubu, T: Sadece tıraş grubu, TD: Tıraş ve D vitamini grubu, TG: Tıraş ve sadece güneş kremi grubu, TDG: Tıraş ve D vitamini eklenmiş güneş kremi grubu

### 4.1. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal parametrelerden serum AST, ALT, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri otoanalizör aracılığıyla ticari kitleler kullanılarak belirlenmiştir. D vitamini metabolitlerinden 25(OH)D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> ve 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> serum düzeylerinin analizi LC-MS/MS yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Yapılan

analiz sonuçlarına göre serum 25(OH)D<sub>2</sub> değerleri tüm hayvanlarda ölçüm aralığının altında bulunmasından dolayı, eser miktarlarda kabul edilmiş ve bu parametreler istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Biyokimyasal parametrelerden serum AST, ALT, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve magnezyum grup ortalama değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Biyokimyasal Verilerin Grup Ortalamaları

	Gruplar					P
	<b>B</b> (n=8)	<b>T</b> (n=8)	<b>TD</b> (n=8)	<b>TG</b> (n=8)	<b>TDG</b> (n=7)	
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
<b>AST</b> (IU/L)	110,13±12,22	135,88±10,70	142,50±14,42	122,75±8,99	114,71±15,06	<0,001 <sup>a</sup>
<b>ALT</b> (IU/L)	55,50±6,82	62,88±3,60	68,63±5,97	60,25±5,20	58,43±10,00	0,015 <sup>b</sup>
<b>Üre</b> (mg/dL)	51,25±3,69	41,38±5,04	42,38±4,90	38,88±3,75	38,57±5,41	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Kre</b> (mg/dL)	0,48±0,02	0,47±0,02	0,45±0,02	0,45±0,02	0,45±0,01	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Ca</b> (mg/dL)	12,29±0,24	10,38±0,24	10,35±0,19	10,39±0,17	10,27±0,17	<0,001 <sup>a</sup>
<b>P</b> (mg/dL)	8,71±1,15	7,74±1,00	7,61±0,78	8,48±0,73	9,20±0,99	0,011 <sup>a</sup>
<b>Mg</b> (mg/dL)	2,78±0,18	2,74±0,09	2,69±0,15	2,60±0,10	2,53±0,14	0,007 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>ANOVA Testi, <sup>b</sup>Welch Testi,  $\bar{X}$ : Ortalama, **SS**: Standart sapma, **B**: Bazal grubu, **T**: Sadece tıraş grubu, **TD**: Tıraş ve D vitamini grubu, **TG**: Tıraş ve sadece güneş kremi grubu, **TDG**: Tıraş ve D vitamini eklenmiş güneş kremi grubu

Serum AST değerlerine bakıldığında, çalışma gruplarının ortalama değerleri B grubunun 110,13±12,22 IU/L, T grubunun 135,88±10,70 IU/L, TD grubunun 142,50±14,42 IU/L, TG grubunun 122,75±8,99 IU/L ve TDG grubunun 114,71±15,06 IU/L olarak tespit edilmiştir. Serum AST değerleri açısından gruplar arası fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Deney gruplarının



ortalama serum AST değerleri ikili karşılaştırılmasına (Tukey Testi) bakıldığında, B grubu ile T grubu arasında ( $p=0,002$ ), B grubu ile TD grubu arasında ( $p<0,001$ ), TD grubu ile TG grubu arasında ( $p=0,024$ ), TD grubu ile TDG grubu arasında ( $p=0,001$ ), T grubu ile TDG grubu arasında ( $p=0,018$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Ortalama serum ALT değerleri B grubunun  $55,50\pm 6,82$  IU/L, T grubunun  $62,88\pm 3,60$  IU/L, TD grubunun  $68,63\pm 5,97$  IU/L, TG grubunun  $60,25\pm 5,20$  IU/L ve TDG grubunun  $58,43\pm 10,00$  IU/L olarak bulunmuştur. Serum ALT değerleri açısından gruplar arası fark, istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p=0,015$ ). Ancak deney gruplarının ikili karşılaştırılmasında (Tamhane T2 Testi), sadece B grubu ile TD grubu arasında ( $p=0,011$ ) istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur.

Ortalama serum üre düzeyleri B grubunun  $51,25\pm 3,69$  mg/dL, T grubunun  $41,38\pm 5,04$  mg/dL, TD grubunun  $42,38\pm 4,90$  mg/dL, TG grubunun  $38,88\pm 3,75$  mg/dL ve TDG grubunun  $38,57\pm 5,41$  mg/dL olarak tespit edilmiştir. Serum re değerleri açısından gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Deney gruplarının ikili karşılaştırılmasına (Tukey Testi) bakıldığında, B grubu ile T grubu arasında ( $p=0,001$ ), B grubu ile TD grubu arasında ( $p=0,004$ ), B grubu ile TG grubu arasında ( $p<0,001$ ), B grubu ile TDG grubu arasında ( $p<0,001$ ) anlamlı fark olduğu gözlenmiştir.

Grupların ortalama serum kreatinin değerleri, B grubunun  $0,48\pm 0,02$  mg/dL, T grubunun  $0,47\pm 0,02$  mg/dL, TD grubunun  $0,45\pm 0,02$  mg/dL, TG grubunun  $0,45\pm 0,02$  mg/dL ve TDG grubunun  $0,45\pm 0,01$  mg/dL'dir. Serum kreatinin değerleri birbirine yakın olmasına rağmen ( $0,45 - 0,48$  mg/dL aralığında), gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Serum kalsiyum düzeylerine bakıldığında, B grubunun  $12,29\pm 0,24$  mg/dL, T grubunun  $10,38\pm 0,24$  mg/dL, TD grubunun  $10,35\pm 0,19$  mg/dL, TG grubunun  $10,39\pm 0,17$  mg/dL ve TDG grubunun  $10,27\pm 0,17$  mg/dL olarak tespit edilmiştir. Serum kalsiyum değerleri açısından gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ancak deney gruplarının ikili karşılaştırılması (Tukey Testi) yapıldığında, sadece B grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Grupların ortalama serum fosfor değerleri B grubunun  $8,71\pm1,15$  mg/dL, T grubunun  $7,74\pm1,00$  mg/dL, TD grubunun  $7,61\pm0,78$  mg/dL, TG grubunun  $8,48\pm0,73$  mg/dL ve TDG grubunun  $9,20\pm0,99$  mg/dL'dir. Serum fosfor değerleri açısından gruplar arası fark istatistiksel açıdan da anlamlıdır ( $p=0,011$ ). Ancak deney gruplarının ikili karşılaştırılmasına göre (Tukey Testi), T grubu ile TDG grubu arasında ( $p=0,038$ ), TD grubu ile TDG grubu arasında ( $p=0,02$ ) anlamlı fark vardır.

Serum magnezyum düzeylerine bakıldığında, B grubunun  $2,78\pm0,18$  mg/dL, T grubunun  $2,74\pm0,09$  mg/dL, TD grubunun  $2,69\pm0,15$  mg/dL, TG grubunun  $2,60\pm0,10$  mg/dL ve TDG grubunun  $2,53\pm0,14$  mg/dL olarak saptanmıştır. Ancak deney gruplarının ikili karşılaştırılmasına göre (Tukey Testi), T grubu ile TDG grubu arasında ( $p=0,038$ ), B grubu ile TDG grubu arasında ( $p=0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur.

D vitamini metabolitlerinden  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ve  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  serum değerleri grup ortalamaları Tablo 6'da verilmiştir. Bu verilere göre ortalama serum  $25(\text{OH})\text{D}_3$  değerleri B grubu için  $17,66\pm5,70$  ng/ml, T grubu için  $13,49\pm3,06$  ng/ml, TD grubu için  $54,06\pm13,03$  ng/ml, TG grubu için  $19,60\pm2,70$  ng/ml ve TDG grubu için  $67,21\pm16,49$  ng/ml olarak saptanmıştır. Serum  $25(\text{OH})\text{D}_3$  değerleri için, gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Diğer taraftan ortalama serum  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  değerleri B grubu için  $30,86\pm9,28$  ng/ml, T grubu için  $20,40\pm3,63$  ng/ml, TD grubu için  $40,65\pm7,12$  ng/ml, TG grubu için  $21,85\pm3,78$  ng/ml ve TDG grubu için  $47,59\pm8,04$  ng/ml olarak saptanmıştır. Serum  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  değerleri için, gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

**Tablo 6.** D Vitamini Metabolitleri Grup Ortalamaları

	Gruplar					P
	B (n=8)	T (n=8)	TD (n=8)	TG (n=8)	TDG (n=7)	
	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	
<b>25(OH)D<sub>3</sub></b> (ng/mL)	17,66±5,70	13,49±3,06	54,06±13,03	19,60±2,70	67,21±16,49	<0,001 <sup>b</sup>
<b>24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b> (ng/mL)	30,86±9,28	20,40±3,63	40,65±7,12	21,85±3,78	47,59±8,04	<0,001 <sup>a</sup>

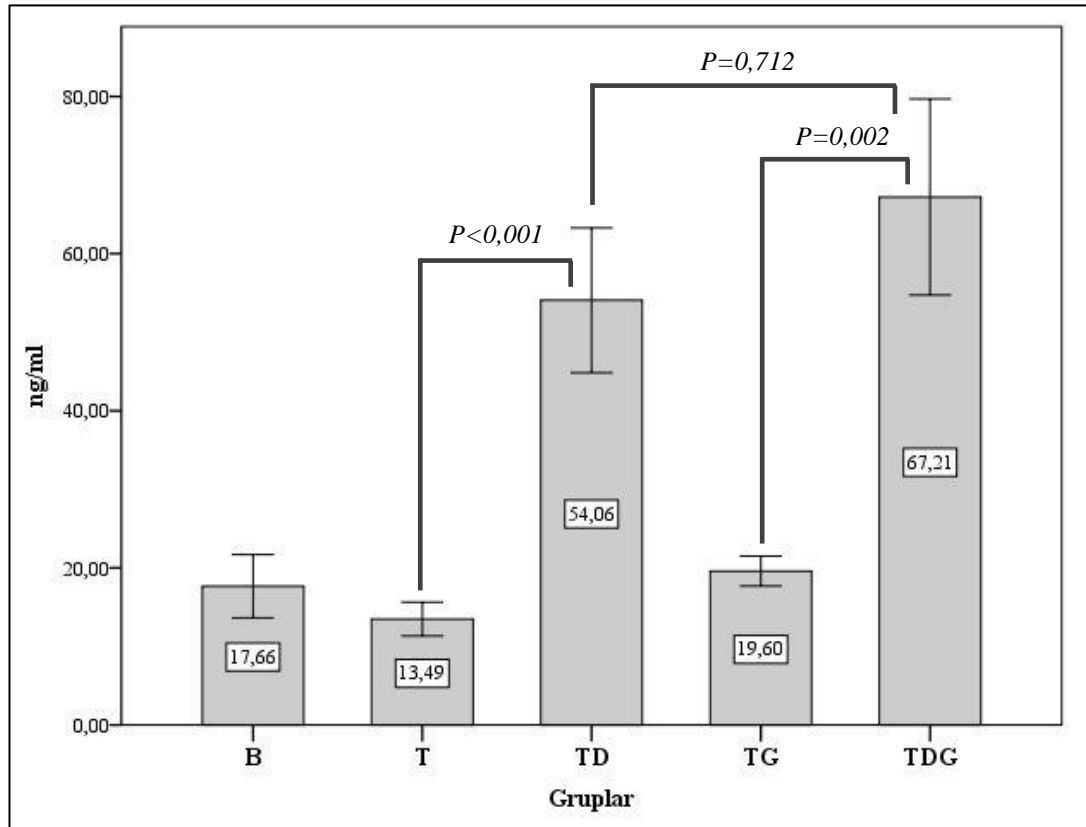
<sup>a</sup>ANOVA Testi, <sup>b</sup>Welch Testi,  $\bar{X}$ : Ortalama, **SS**: Standart sapma, **B**: Bazal grubu, **T**: Sadece tıraş grubu, **TD**: Tıraş ve D vitamini grubu, **TG**: Tıraş ve sadece güneş kremi grubu, **TDG**: Tıraş ve D vitamini eklenmiş güneş kremi grubu

Grupların ortalama serum 25(OH)D<sub>3</sub> değerleri ikili karşılaştırıldığında (Tablo 7 ve Şekil 13), T grubu ortalaması hem TD grubu (p<0,001) hem de TDG grubu (p=0,001) ortalamasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Buna benzer şekilde TG grubu ortalaması, hem TD grubu (p=0,001) hem de TDG grubu (p=0,002) ortalamasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. TDG grubu ortalaması TD grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, bu farkın istatistik açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,712). B grubu ortalama serum 25(OH)D<sub>3</sub> değeri, hem TD grubu (p<0,001) hem de TDG grubu (p=0,001) ortalamasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

**Tablo 7.** 25(OH)D<sub>3</sub> değerlerinin Post-hoc karşılaştırması

Gruplar	B	T	TD	TG	TDG
B		0,636	<0,001	0,994	0,001
T	0,636		<0,001	0,009	0,001
TD	<0,001	<0,001		0,001	0,712
TG	0,994	0,009	0,001		0,002
TDG	0,001	0,001	0,712	0,002	

**B:** Bazal grubu, **T:** Sadece tıraş grubu, **TD:** Tıraş ve D vitamini grubu, **TG:** Tıraş ve sadece güneş kremi grubu, **TDG:** Tıraş ve D vitamini eklenmiş güneş kremi grubu



**B:** Bazal grubu, **T:** Sadece tıraş grubu, **TD:** Tıraş ve D vitamini grubu, **TG:** Tıraş ve sadece güneş kremi grubu, **TDG:** Tıraş ve D vitamini eklenmiş güneş kremi grubu

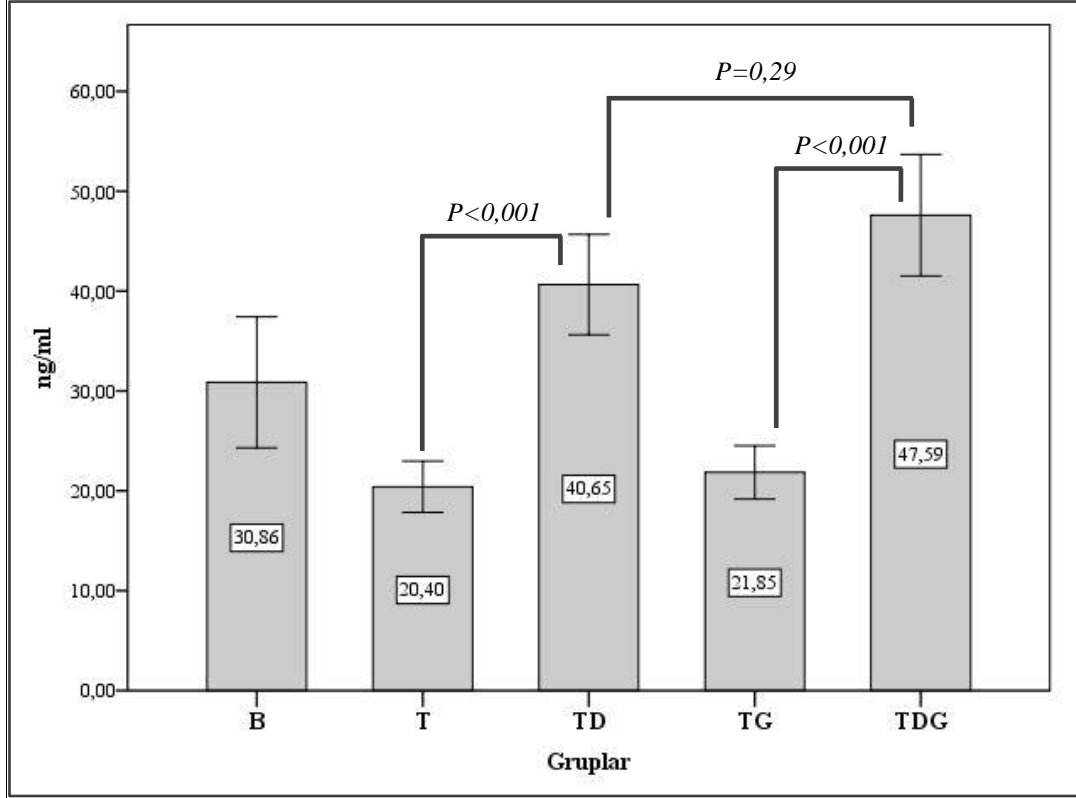
**Şekil 13.** Serum 25(OH)D<sub>3</sub> Düzeyleri

Serum 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerleri açısından gruplar ikili karşılaştırıldığında (Tablo 8 ve Şekil 14), T grubu ortalaması hem TD grubu (p<0,001) hem de TDG grubu (p<0,001) ortalamasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde TG grubu ortalaması, hem TD grubu (p<0,001) hem de TDG grubu (p<0,001) değerlerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca B grubu ortalaması, hem TD grubu (p=0,047) hem de TDG grubu (p<0,001) ortalamasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. TD grubu ortalaması TDG grubu ortalamasına göre daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,290).

**Tablo 8.** 24,25(OH)D<sub>3</sub> değerlerinin Post-hoc karşılaştırması

Gruplar	B	T	TD	TG	TDG
B		0,029	0,047	0,078	<0,001
T	0,029		<0,001	0,992	<0,001
TD	0,047	<0,001		<0,001	0,290
TG	0,078	0,992	<0,001		<0,001
TDG	<0,001	<0,001	0,290	<0,001	

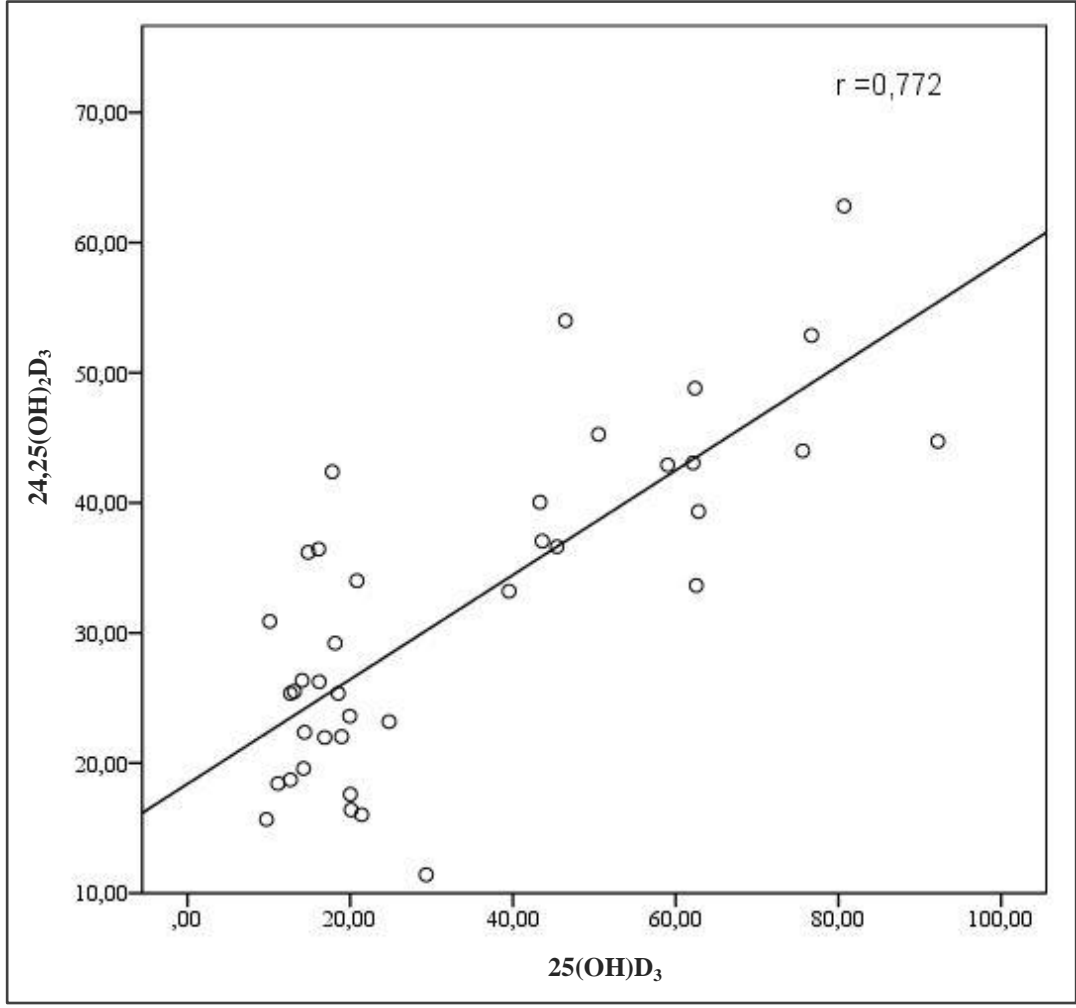
**B:** Bazal grubu, **T:** Sadece tıraş grubu, **TD:** Tıraş ve D vitamini grubu, **TG:** Tıraş ve sadece güneş kremi grubu, **TDG:** Tıraş ve D vitamini eklenmiş güneş kremi grubu



**B:** Bazal grubu, **T:** Sadece tıraş grubu, **TD:** Tıraş ve D vitamini grubu, **TG:** Tıraş ve sadece güneş kremi grubu, **TDG:** Tıraş ve D vitamini eklenmiş güneş kremi grubu

**Şekil 14.** Serum 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Düzeyleri

Pearson korelasyon analizine göre, serum 25(OH)D<sub>3</sub> değerleri ile serum 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerleri arasında (Şekil 15) istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r=0,772$ ;  $p<0,001$ ).



Şekil 15.  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ile  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  Arasındaki İlişki

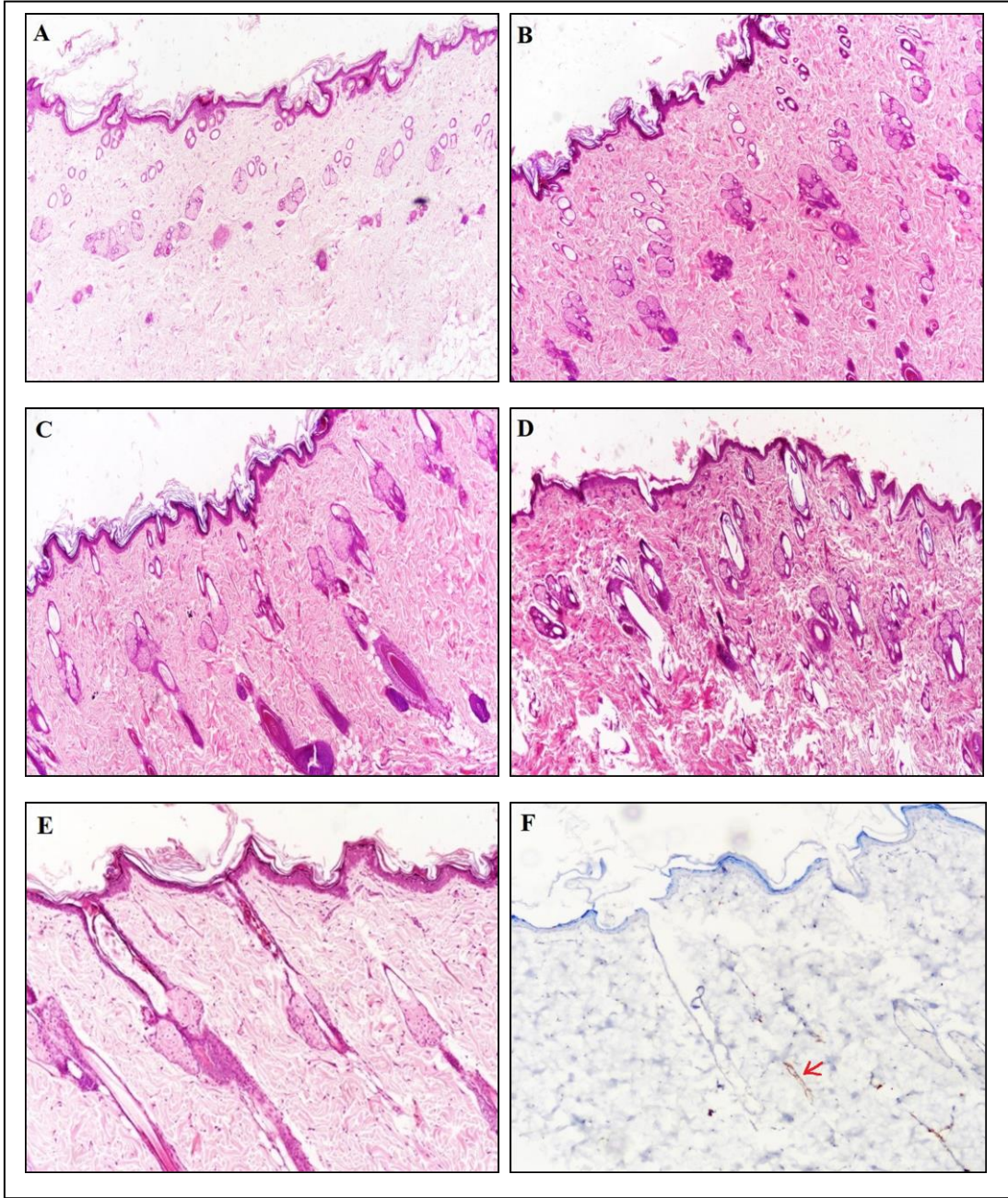
## 4.2. Histopatolojik Bulgular

Ki-kare analizine göre gruplar arasında sabsöz gland hiperplazisi, inflamatuvar yanıt ve epitelyal kalınlıklarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak sadece vasküler proliferasyon bakımından, B grubu ile diğer gruplar arasında (Tablo 9) anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Alınan deri örnekleri hematoksilen eozin ile boyanarak vasküler proliferasyon, sabsöz gland hiperplazisi, inflamatuvar yanıt ve epitelyal kalınlık açısından histopatolojik olarak incelenmiştir (Şekil 16).

**Tablo 9.** Vasküler proliferasyonun histopatolojik değerlendirilmesi

		Vasküler Proliferasyon Düzeyi		P
		0	1	
Bazal Grup	Sayı	8	0	<0,001
	%	100	0	
Diğer Gruplar	Sayı	1	30	
	%	3,2	96,8	





**Şekil 16.** Histopatolojik görüntüler. **A:** Bazal grubuna ait deri kesitlerinin histomorfolojik görüntüsü (homotoksilen eozin) x100, **B:** Sadece tıraş grubuna ait deri kesitlerinin histomorfolojik görüntüsü (homotoksilen eozin) x100, **C:** Tıraş ve D vitamini grubuna ait deri kesitlerinin histomorfolojik görüntüsü (homotoksilen eozin) x100, **D:** Tıraş ve sadece güneş kremi grubuna ait deri kesitlerinin histomorfolojik görüntüsü (homotoksilen eozin) x100, **E:** Tıraş ve D vitamini eklemiş güneş kremi grubuna ait deri kesitlerinin histomorfolojik görüntüsü (homotoksilen eozin) x100, **F:** Bazal grubuna ait immunohistokimyasal CD34 boyaması (kırmızı ok) x200.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İnsan vücudunda hormon olarak işlev gören D vitamini, bitkisel kaynaklı besinlerden ergokalsiferol, hayvansal kaynaklı besinlerden de kolekalsiferol olarak alınabilmektedir. Ancak D vitamini ilavesi yapılmadığında doğal besinlerden D vitamini alımı kısıtlıdır, D vitaminin çoğunluğu güneşten gelen UVB ışınları aracılığıyla vücudumuzda endojen olarak sentezlenmektedir (Caccamo, Ricca, Currò, & Ientile, 2018). Hem ekzojen hem de endojen alınabilen bir molekül olmasına rağmen, Dünya nüfusunun yarısından fazlasının D vitamini yetersizliğine sahip olduğu tahmin edilmektedir (Holick, 2017). Güneş ışığından doğru ve yeterli miktarda yararlanmama D vitamini yetersizliğinin en önemli nedenlerindedir. Kapalı alanda çalışma/yaşama, giyim tarzı, güneş koruyucu krem kullanımı, hava kirliliği, mevsim, enlem gibi faktörler güneş ışığından D vitamini sentezini etkilemektedir (Barrea ve ark., 2017; Cashman, 2020).

Hem kozmetik amaçlı hem de cildi güneş ışınlarının zararlı etkilerinden koruma amaçlı olarak tercih edilen güneş koruyucu kremlerin kullanımı giderek artmakta ve yaygınlaşmaktadır. Ayrıca güneşin zararlı ışınlarından kaynaklanan birçok cilt kanseri türüne karşı, halk eğitim kampanyalarında düzenli güneş koruyucu krem kullanımı önerilmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda, özellikle yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin yoğun kullanımının D vitamini kutanöz sentezini azalttığı rapor edilmiştir (Faurchou ve ark., 2012; Libon ve ark., 2017).

Yaptığımız deneysel çalışmada D vitamini eksikliği pandemisine karşı, D vitamini eklenmiş güneş koruyucu krem uygulamasının serum D vitamini metabolitleri üzerine etkileri incelenmiştir. Günümüze kadar çeşitli yiyecek ve içecekler D vitamininden zenginleştirilmiştir. Ancak sadece yaygın şekilde tüketilen yiyecek ve içeceklerde yapılan zenginleştirmenin D vitamini eksikliğine karşı etkili olabileceği bildirilmiştir (Küçük, & Yıbar, 2018). Ayrıca biliyer obstrüksiyon, çölyak hastalığı, kronik pankreatit gibi hastalıkların ve gastrik bypass cerrahisinin oral alınan D vitamini biyoyararlanımını düşürdüğü bildirilmiştir (Sawarkar, & Ashtekar,

2020). Bunlara ilaveten, kullanımının da giderek yaygınlaşmasından dolayı güneş koruyucu kremlere D vitamini eklemesinin, D vitamini alımı için iyi bir alternatif yol olacağı düşünülmüştür. Ayrıca güneş koruyucu kremlerin D vitamininin kutanöz sentezini engellemesi veya azaltması durumu göz önüne alındığında, bu dezavantajlı durum avantaja çevrilmiş olacaktır.

Bu çalışma, hem krem uygulaması için yeterli vücut yüzey alanlarının olması hem de biyokimyasal parametreler için yeterli kan volümüne sahip olmaları sebebiyle Wistar Albino ırkı ratlar üzerinde yapılmıştır. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen hayvanlar, anne sütünden kesildikten sonra çalışmanın başlayacağı zamana kadar ve devamında 8 haftalık çalışma süresi boyunca D vitamininden fakir yem ile beslenmiştir. Çalışma, D vitamini düzeylerini etkileyecek dış etkenlerden (gün ışığı, UV ışığı vb.) izole şekilde yürütülmüştür.

Alınan kan örneklerinden D vitamini metabolitlerinin yanı sıra, D vitamini metabolizmasıyla ilişkili olan göstergelerden serum AST, ALT, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum parametreleri de çalışılmıştır. Ayrıca cilt üzerindeki patolojik değişiklikleri ortaya koymak amacıyla, uygulamanın yapıldığı sırt derilerinden örnek alınarak histopatolojik incelemeler yapılmıştır.

Serum AST ve ALT değerleri karaciğerin yapısal bütünlüğünü ve hasarını izlemek için kullanılan enzim biyobelirteçleridir ve karaciğer toksisitesi durumlarının klinik teşhisine yardımcı olur. Elde edilen ortalama serum AST ve ALT değerleri incelendiğinde gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Ancak bu sonuçlar, ratlarda serum AST ve ALT referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde (Delwatta ve ark., 2018), klinik açıdan anlamlılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

Serum üre ve kreatinin değerleri böbrek fonksiyonu hakkında bilgi veren parametrelerdir. Her iki parametrenin de yüksek olması böbrek fonksiyonlarında bozukluk olduğunun göstergesi kabul edilmektedir. Ratlarda referans aralıkları serum üre için 10,7-20 mg/dL; serum kreatinin için 0,3-0,5 mg/dL'dir (Giknis, & Clifford, 2008). Bu çalışmada serum kreatinin değerlerinin, referans aralıkta olduğu gözlenmiştir. Gruplar arası serum kreatinin ortalama değerleri istatistiksel açıdan birbirlerinden farklı bulunsa da bu farklılık klinik açıdan anlamlı değildir. Çalışmamızda elde edilen serum üre değerlerinin ise referans aralığın üzerinde

olduğu gözlenmiştir. Serum kreatinin değerlerinin normal olduğu durumda, serum üre değerlerinin yüksek olması muhtemelen böbrek dışı faktörlerden (beslenme gibi) kaynaklanmaktadır.

Ratlara uygulanan D vitamininin toksisitesi durumunu değerlendirmek amacıyla serum kalsiyum ve fosfor değerleri incelenmiştir. Ratlarda optimal serum kalsiyum ve fosfor değerleri sırasıyla 9,5-11,5 mg/dL ve 5,58-10,41 mg/dL olarak ifade edilmektedir (Giknis, & Clifford, 2008). Çalışmamızdaki sırt derilerine D<sub>3</sub> vitamini uygulanan çalışma gruplarının serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin ratlar için öngörülen referans aralıkta olduğu gözlenmiştir.

LC-MS/MS yöntemi ile elde edilen biyokimyasal sonuçlara göre, serum 25(OH)D<sub>2</sub> değerlerinin tüm deneklerde eser miktarda olduğu tespit edilmiş ve istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. Bitkisel kaynaklı bir D vitamini metaboliti olan 25(OH)D<sub>2</sub>'nin eser bulunması, ratların bitkisel kaynaklı D vitamini tüketmediklerini ve dolayısıyla D vitamininden fakir yemin güvenilirliğini de doğrulamaktadır.

Diğer yandan 39 deney hayvanının serum 25(OH)D<sub>3</sub> ve 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sonuçları istatistiksel açıdan değerlendirmeye alınmıştır. Serum 25(OH)D<sub>3</sub> ortalama değerleri, B grubunun 17,66±5,70 ng/mL; T grubunun 13,49±3,06 ng/mL; TD grubunun 54,06±13,03 ng/mL; TG grubunun 19,60±2,70 ng/mL; TDG 67,21±16,49 ng/ml olarak tespit edilmiştir. 5 grubun ortalama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Grupların ortalama serum 25(OH)D<sub>3</sub> değerlerine baktığımızda D vitamini uygulanmayan gruplar ile uygulananlar arasında yaklaşık olarak 3 kat fark görülmektedir. Bu durum, elde edilen sonuçların sadece istatistiksel açıdan değil klinik açıdan da son derece anlamlı olduğunu göstermektedir.

Serum 25(OH)D<sub>3</sub> değerlerinin ikili karşılaştırmaları incelendiğinde, deney başlangıcında sonlandırılan B grubu ile deney süresi boyunca D<sub>3</sub> vitamini uygulanmayan hem T grubu (p=0,636) hem de TG grubu (p=0,994) arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. Bu sonuç, ratlarda 8 haftalık deney süresi boyunca yaş ve vücut ağırlığı artışıyla serum D vitamini seviyelerinin istatistiksel açıdan değişmediğini göstermektedir.

Diğer taraftan, T grubu ile hem TD grubu ( $p < 0,001$ ) hem de TDG grubu ( $p = 0,001$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Benzer şekilde, TG grubu ile hem TD grubu ( $p = 0,001$ ) hem de TDG ( $p = 0,002$ ) grubu arasındaki ikili karşılaştırmaların istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, tıraş sonrası cilde doğrudan veya güneş koruyucu krem içerisinde uygulanan  $D_3$  vitamini, transdermal penetrasyon sayesinde serum  $25(OH)D_3$  değerlerinin yükselmesine sebep olmuştur. Güneş koruyucu krem içerisine eklenerek uygulanan  $D_3$  vitamini (TDG Grubu), doğrudan uygulanan Devit-3 damlaya (TD Grubu) göre serum  $25(OH)D_3$  seviyelerini daha fazla yükseltmiştir, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,712$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da bu farkın güneş koruyucu krem içerisinde bulunan penetrasyon artırıcı özellik gösteren maddelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Cilde uygulanan  $D_3$  vitaminin transdermal etkinliğini daha iyi anlayabilmek için ayrıca serum  $24,25(OH)_2D_3$  seviyelerinin de incelenmesi doğru olacaktır. Serum  $24,25(OH)_2D_3$  seviyeleri, hem  $25(OH)D_3$  hem de  $1,25(OH)_2D_3$  metabolitlerinin katabolizması sonucu yükselmektedir (Meyer, & Pike, 2020). Çalışmamızda elde edilen ortalama serum  $24,25(OH)_2D_3$  sonuçları, serum  $25(OH)D_3$  değerleri ile paralellik göstermektedir. Serum  $24,25(OH)_2D_3$  açısından gruplar arası ikili karşılaştırma yapıldığında,  $D_3$  vitamini uygulanan gruplar ile uygulanmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklar ortaya çıkmıştır. Serum  $25(OH)D_3$  düzeylerinin yükselmesiyle, serum  $24,25(OH)_2D_3$  düzeyleri de yükselmiştir. İki değişken arasındaki bu pozitif ilişki, uygulanan korelasyon analiziyle de gösterilmiştir.

Yaptığımız literatür incelemesine göre, daha önce güneş koruyucu krem içerisine D vitamini eklenerek, D vitamininin transdermal etkinliğini gösteren çalışma yapılmamıştır. Ancak bazı deney hayvanlarında maksakalsitol, kalsipotriol gibi  $D_3$  vitamini analogları cilde uygulanarak etkileri incelenmiştir. Satake ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sedef oluşturulan ratların cildine kalsipotriol ve maksakalsitol uygulanmış, özellikle maksakalsitolün VDR hedef genlerinin ekspresyonunu artırdığı gözlenmiştir (Satake, Amano, & Okamoto, 2018). Ratlarda yapılan benzer bir çalışmada ise özellikle maksakalsitolün daha fazla transdermal penetrasyon sağladığı ve kalsemik etkiyi artırdığı bildirilmiştir (Hosomi ve ark., 2016). Li ve arkadaşlarının sedef hastalığı tedavisine yönelik domuz, rat ve fareler

üzerinde yaptıkları çalışmada, cilde uygulanan kalsipotriolün domuz derisinde %40, rat ve fare derisinde %60 tutulum gösterdiği rapor edilmiştir (Li ve ark., 2013). Deneysel hayvanlarında yapılan D<sub>3</sub> vitamini analoglarının transdermal etkinliğini gösteren bu çalışmaların sonuçları, bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak sonuçlar ne kadar benzer olsa da maksakalsitol, kalsipotriol gibi D<sub>3</sub> vitamini analogları, çalışmamızda kullandığımız D<sub>3</sub> vitaminine göre daha hidrofilik yapıdadırlar. Kolekalsiferole göre daha fazla hidrofilik özellik gösteren kalsitriolün, cildin derin katmanlarına daha kolay penetrasyon sağlamaktadır (Sawarkar, & Ashtekar, 2020).

Bazı penetrasyon artırıcı maddeler aracılığıyla D vitamininin hidrofobikliği azaltılarak, cilde uygulanan D vitamininin transdermal etkinliğinin artırılacağı öne sürülmüştür. İnsan karın derisi kullanılarak yapılan bir eks vivo çalışmada, D<sub>3</sub> vitamininin transdermal etkinliği incelenmiştir. Penetrasyon artırıcı madde olarak kullanılan lesitin, izopropil palmitat, etoksidiğlikol ve tahıl alkolü sayesinde, D<sub>3</sub> vitamininin dermis tabakasına kadar ulaştığı gözlenmiştir (D'Angelo Costa, Sales de Oliveira Pinto, Rodrigues Leite-Silva, Rolim Baby, & Velasco Robles, 2018). Benzer şekilde domuz derisi kullanılarak yapılan eks vivo bir çalışmada, penetrasyon artırıcı olarak dodesilamin ve oleik asit kullanılmıştır. Dodesilamin D<sub>3</sub> vitamini transdermal geçişi artırırken, oleik asit herhangi bir etki göstermemiştir (Alsaqr, Rasouly, & Musteata, 2015). Yamagishi ve arkadaşlarının süt sığırlarında yaptığı çalışmada ise kalsitriol cilde tek başına ve dodesilamin ile birlikte uygulanmış, her iki grupta da serum kalsitriol seviyelerinde artış gözlenmiştir. Ancak iki grup arasında fark gözlenmemiştir (Yamagishi ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda kullanılan güneş koruyucu krem içeriğinde belirtilen penetrasyon artırıcı maddelerin bazıları hâlihazırda yer almaktadır. Bunlara örnek olarak lesitin, gliserin, benzil alkol, fenoksi etanol, pantenol, setearil alkol, setil palmitat sayılabilir. Güneş koruyucu krem içerisinde birden fazla çözücü ve emülgatör madde bulunması, D<sub>3</sub> vitamini transdermal penetrasyonu için avantaj sağlamaktadır (TDG Grubu). Ancak D<sub>3</sub> vitamininin güneş kremine eklenmeden doğrudan ratların cildine uygulandığı TD grubunun serum 25(OH)D<sub>3</sub> değerlerinin yüksek bulunması ise, ticari olarak piyasada bulunan "Devit-3" damlanın içeriğinde yardımcı madde olarak yer alan ayçiçek yağından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayçiçek yağı içeriğinde bulunan oleik

asitin penetrasyon artırıcı özellik gösterdiği bilinmektedir (Larrucea ve ark., 2001; Shah ve ark., 2012).

Yaptığımız uygulamaların cilt üzerinde patolojik etkilerini belirlemek için, ratların ötenazi sonrası sırt bölgelerinden alınan deri örnekleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Çalışma grupları arasında sabesöz gland hiperplazisi, inflamatuvar yanıt ve epitelyal kalınlık açısından fark gözlenmezken, sadece vasküler proliferasyon bakımından B grubu ile diğer gruplar arasında fark tespit edilmiştir. B grubu deney hayvanlarında vasküler proliferasyonun daha yüksek bulunması, diğer gruplardaki hayvanlardan 8 hafta daha genç olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bunu destekler nitelikte Wistar Albino ratlarda kutanöz yara iyileşmesi üzerine yapılan bir çalışmada, yaşlı hayvanlarla karşılaştırıldığında genç hayvanlarda daha yüksek miktarlarda fibroblast, kollajen lifleri ve daha fazla vaskülarizasyon gözlemlendiği rapor edilmiştir (Soybir ve ark., 2012). Dolayısıyla yaptığımız çalışmada deney süresi boyunca tıraş, güneş koruyucu krem, Devit3 damla uygulamalarının, ratların sırt derilerinde patolojik değişikliğe yol açmadığını söylemek mümkündür.

Tüm bu verilere dayanarak deney hayvanlarında yapılan bu çalışma ile güneş koruyucu krem içerisine D<sub>3</sub> vitamini ekleyerek cilde uygulamanın:

- Hem serum 25(OH)D<sub>3</sub> hem de serum 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerlerini anlamlı şekilde yükselttiği,
- Oral D vitamini alımının maliyeti, takibinin zorluğu ve biyoyararlanımı bozan faktörler göz önüne alındığında transdermal D vitamini alımının iyi bir alternatif yol olabileceği,
- Güneş koruyucu kremlerin giderek yaygınlaşan kullanımının da D vitamini alımı için avantaj olacağı,
- D vitamininden zenginleştirme sayesinde güneş koruyucu kremlerin D<sub>3</sub> vitamini kutanöz sentezi üzerindeki dezavantajının avantaja çevrilebileceği, bu yolla D vitamini eksikliği olmadan cilt kanserlerinden korunmanın mümkün olabileceği sonucuna varılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

- Adams, J. S., Chen, H., Chun, R., Gacad, M. A., Encinas, C., Ren, S., ... Barsony, J. (2004). Response element binding proteins and intracellular vitamin D binding proteins: Novel regulators of vitamin D trafficking, action and metabolism. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 89–90(1–5), 461–465. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.016>
- Adams, J. S., Rafison, B., Witzel, S., Reyes, R. E., Shieh, A., Chun, R., ... Liu, P. T. (2014). Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.12.009>
- Akpınar, P., & İçağasıoğlu, A. (2012). D vitamininin yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 18, 13–18. <https://doi.org/10.4274/tod.22931>
- Al-Khalidi, B., Chiu, W., Rousseau, D., & Vieth, R. (2015). Bioavailability and safety of vitamin D3 from pizza baked with fortified mozzarella cheese: A randomized controlled trial. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*, 76(3), 109–116. <https://doi.org/10.3148/cjdp-2015-015>
- Al Khalifah, R., Alsheikh, R., Alnasser, Y., Alsheikh, R., Alhelali, N., Naji, A., & Al Backer, N. (2020). The impact of vitamin D food fortification and health outcomes in children: A systematic review and meta-regression. *Systematic Reviews*, 9(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01360-3>
- Alsaqr, A., Rasouly, M., & Musteata, F. M. (2015). Investigating transdermal delivery of vitamin D3. *AAPS PharmSciTech*, 16(4), 963–972. <https://doi.org/10.1208/S12249-015-0291-3>
- Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., ... Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74, 1498–1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
- Antonucci, R., Locci, C., Clemente, M. G., Chicconi, E., & Antonucci, L. (2018). Vitamin D deficiency in childhood: Old lessons and current challenges. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 31(3), 247–260. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0391>
- Armas, L. A. G., Hollis, B. W., & Heaney, R. P. (2004). Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(11), 5387–5391. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0360>
- Barrea, L., Savastano, S., Di Somma, C., Savanelli, M. C., Nappi, F., Albanese, L., ... Colao, A. (2017). Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 207–



214. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9388-6>

- Baykan, Ö., & Yaman, A. (2019). *D vitamini eksikliği-yakın çağın pandemisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Bens, G. (2014). Sunscreens. In *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer* (Vol. 810, pp. 429–463). Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0437-2\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0437-2_25)
- Bikle, D., & Christakos, S. (2020). New aspects of vitamin D metabolism and action—addressing the skin as source and target. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(4), 234–252. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0312-5>
- Bikle, D., Patzek, S., & Wang, Y. (2018). Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Reports*, *8*, 255–267. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.02.004>
- Black, L. J., Lucas, R. M., Sherriff, J. L., Björn, L. O., & Bornman, J. F. (2017). In pursuit of vitamin D in plants. *Nutrients*, *9*(2), 136. <https://doi.org/10.3390/nu9020136>
- Black, L. J., Seamans, K. M., Cashman, K. D., & Kiely, M. (2012). An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *The Journal of Nutrition*, *142*(6), 1102–1108. <https://doi.org/10.3945/jn.112.158014>
- Blunt, J., DeLuca, H., & Schnoes, H. (1968). 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D<sub>3</sub>. *Biochemistry*, *7*(10), 3317–3322. <https://doi.org/10.1021/BI00850A001>
- Bock, G., Prietl, B., Mader, J., Höller, E., Wolf, M., Pilz, S., ... Pieber, T. (2011). The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and  $\beta$  cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *27*(8), 942–945. <https://doi.org/10.1002/DMRR.1276>
- Boivin-Piché, J., Vuilleumard, J. C., & St-Gelais, D. (2016). Technical note: Vitamin D-fortified Cheddar type cheese produced from concentrated milk. *Journal of Dairy Science*, *99*(6), 4140–4145. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10567>
- Boonen, S., Lips, P., Bouillon, R., Bischoff-Ferrari, H. A., Vanderschueren, D., & Haentjens, P. (2007). Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *92*(4), 1415–1423. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-1404>
- Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., ... Bilezikian, J. (2019). Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*, *40*(4), 1109–1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
- Bozkaya, G., Örmən, M., Bilgili, S., & Aksit, M. (2017). D Vitamini için güneşten

yeterince faydalanıyor muyuz? *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 15(1), 24–29.

- Brandão-Lima, P. N., Santos, B. da C., Aguilera, C. M., Freire, A. R. S., Martins-Filho, P. R. S., & Pires, L. V. (2019). Vitamin D Food Fortification and Nutritional Status in Children: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 11(11), 2766. <https://doi.org/10.3390/nu11112766>
- Buttriss, J. L., & Lanham-New, S. A. (2020). Is a vitamin D fortification strategy needed? *Nutrition Bulletin*, 45(2), 115–122. <https://doi.org/10.1111/nbu.12430>
- Caccamo, D., Ricca, S., Currò, M., & Ientile, R. (2018). Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 892. <https://doi.org/10.3390/IJMS19030892>
- Cantorna, M. (2010). Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 286–289. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001722>
- Cantorna, M., Snyder, L., Lin, Y., & Yang, L. (2015). Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T cells. *Nutrients*, 7(4), 3011–3021. <https://doi.org/10.3390/NU7043011>
- Cardwell, G., Bornman, J. F., James, A. P., & Black, L. J. (2018). A review of mushrooms as a potential source of dietary vitamin D. *Nutrients*, 10(10), 1498. <https://doi.org/10.3390/nu10101498>
- Casado, E., & Larrosa, M. (2017). Skeletal and Extraskelatal Benefits of Vitamin D. In *A Critical Evaluation of Vitamin D - Basic Overview* (pp. 221–231). InTech. <https://doi.org/10.5772/65101>
- Cashman, K. D. (2020). Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcified Tissue International*, 106, 14–29. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>
- Cashman, K. D., Dowling, K. G., Škrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., De Henauw, S., ... Kiely, M. (2016). Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1033–1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
- Cauley, J. A., LaCroix, A. Z., Wu, L., Horwitz, M., Danielson, M. E., Bauer, D. C., ... Cummings, S. R. (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Annals of Internal Medicine*, 149(4), 242–250. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00005>
- Chen, X., Yin, B., Lian, R., Zhang, T., Zhang, H., Diao, L., ... Zeng, Y. (2016). Modulatory effects of vitamin D on peripheral cellular immunity in patients with recurrent miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology*, 76(6), 432–438. <https://doi.org/10.1111/AJI.12585>
- Cheng, J. B., Levine, M. A., Bell, N. H., Mangelsdorf, D. J., & Russell, D. W. (2004). Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

*States of America*, 101(20), 7711–7715.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0402490101>

- Cheng, J. B., Motola, D. L., Mangelsdorf, D. J., & Russell, D. W. (2003). De-orphanization of cytochrome P450 2R1: A microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *Journal of Biological Chemistry*, 278(39), 38084–38093. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307028200>
- Chesney, R. W. (2012). Theobald Palm and His Remarkable Observation: How the Sunshine Vitamin Came to Be Recognized. *Nutrients*, 4(1), 42–51. <https://doi.org/10.3390/nu4010042>
- Chick, D. H. (1976). Study of rickets in Vienna 1919-1922. *Medical History*, 20(1), 41. <https://doi.org/10.1017/S0025727300021785>
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2015). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*, 96(1), 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- Cigerli, O., Parildar, H., Unal, A. D., Tarcin, O., Erdal, R., & Guvener Demirag, N. (2013). Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutrition*, 16(7), 1306–1313. <https://doi.org/10.1017/S1368980012003588>
- Çolak, A. A., Doğan, N., Bozkurt, Ü., Avcı, R., & Karademirci, İ. (2015). İzmir'deki kadınlarda vitamin D düzeyi durumu. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisistanesi Dergisi*, 25(1), 38–42. <https://doi.org/10.5222/terh.2015.038>
- D'Angelo Costa, G., Sales de Oliveira Pinto, C., Rodrigues Leite-Silva, V., Rolim Baby, A., & Velasco Robles, M. (2018). Is Vitamin D3 Transdermal Formulation Feasible? An Ex Vivo Skin Retention and Permeation. *AAPS PharmSciTech*, 19(5), 2418–2425. <https://doi.org/10.1208/S12249-018-1065-5>
- Delwatta, S. L., Gunatilake, M., Baumans, V., Seneviratne, M. D., Dissanayaka, M. L. B., Batagoda, S. S., ... Walpola, P. B. (2018). Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague-Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. *Animal Models and Experimental Medicine*, 1(4), 250–254. <https://doi.org/10.1002/ame2.12041>
- Doğan, E., & Sevinç, N. (2021). Türkiye'de Batı Karadeniz bölgesindeki çocukların D vitamini düzeyleri. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 14, 1–10.
- Doğan, N., Çolak, A. A., Güden, N., & Üstüner, F. (2015). Vitamin D deficiency in children in Aegean Region in Turkey. *Cumhuriyet Medical Journal*, 37(1), 17–22. <https://doi.org/10.7197/cmj.v37i1.5000013903>
- Dowdy, J. C., Sayre, R. M., & Holick, M. F. (2010). Holick's rule and vitamin D from sunlight. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121(1–2), 328–330. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.04.002>
- Duffy, M. J., Murray, A., Synnott, N. C., O'Donovan, N., & Crown, J. (2017).

- Vitamin D analogues: Potential use in cancer treatment. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 112, pp. 190–197). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.02.015>
- Erdem, B. K., & Akbas, H. (2018). D Vitamini Ve Metabolomik. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 16(2), 127–134.
- Faurschou, A., Beyer, D. M., Schmedes, A., Bogh, M. K., Philipsen, P. A., & Wulf, H. C. (2012). The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: A randomized clinical trial. *British Journal of Dermatology*, 167(2), 391–395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11004.x>
- Fidan, F., Alkan, B. M., & Tosun, A. (2014). Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 20(2), 71–74. <https://doi.org/10.4274/tod.94830>
- Food and Drug Administration. (2011). Labeling and effectiveness testing; sunscreen drug products for over-the-counter human use. Final rule. *Federal Register*, 76(117), 35620–35665.
- Fraser, D. R. (2018). Evolutionary Biology: Mysteries of Vitamin D in Fish. In *Vitamin D: Fourth Edition* (Fourth Edi, Vol. 1, pp. 13–27). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809965-0.00002-1>
- Fraser, D. R., & Kodicek, E. (1970). Unique Biosynthesis by Kidney of a Biologically Active Vitamin D Metabolite. *Nature*, 228, 764–768. <https://doi.org/10.1038/228764a0>
- Funk, C. (1912). The Etiology of the Deficiency Diseases. *Journal of State Medicine*, 20(6), 341–366.
- Ghiasvand, R., Lund, E., Edvardsen, K., Weiderpass, E., & Veierød, M. B. (2015). Prevalence and trends of sunscreen use and sunburn among Norwegian women. *British Journal of Dermatology*, 172(2), 475–483. <https://doi.org/10.1111/bjd.13434>
- Giknis, M. L. A., & Clifford, C. B. (2008). Clinical Laboratory Parameters For Crl:WI(Han) Rats. *Charles River Laboratories*, 1, 1–14. [https://www.criver.com/sites/default/files/Technical Resources/Clinical Laboratory Parameters for Crl-WI\(Han\) Rats - March 2008.pdf](https://www.criver.com/sites/default/files/Technical_Resources/Clinical_Laboratory_Parameters_for_Crl-WI(Han)_Rats_-_March_2008.pdf)
- Ginde, A. A., Mansbach, J. M., & Camargo, C. A. (2009). Association between Serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, 169(4), 384–390. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>
- Girgis, C. M., Clifton-Bligh, R. J., Hamrick, M. W., Holick, M. F., & Gunton, J. E. (2013). The roles of vitamin D in skeletal muscle: Form, function, and metabolism. *Endocrine Reviews*, 34(1), 33–83. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1012>
- Glorieux, F. H., & Pettifor, J. M. (2014). Vitamin D/dietary calcium deficiency

- rickets and pseudo-vitamin D deficiency rickets. *Bonekey Reports*, 3, 524. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.19>
- Gordon, C. M., DePeter, K. C., Feldman, H. A., Grace, E., & Emans, S. J. (2004). Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 158(6), 531–537. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.6.531>
- Grant, A. M., Avenell, A., Campbell, M., McDonald, A., MacLennan, G., McPherson, G., ... Wallace, W. (2005). Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or vitamin D, RECORD): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 365(9471), 1621–1628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63013-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63013-9)
- Grigalavicius, M., Iani, V., & Juzeniene, A. (2016). Layer thickness of spf 30 sunscreen and formation of pre-Vitamin D. *Anticancer Research*, 36(3), 1409–1416.
- Gröber, U., & Kisters, K. (2012). Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermato-Endocrinology*, 4(2), 158–166. <https://doi.org/10.4161/derm.20731>
- Gunville, C. F., Mourani, P. M., & Ginde, A. A. (2013). The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflammation and Allergy - Drug Targets*, 12(4), 239–245. <https://doi.org/10.2174/18715281113129990046>
- Guo, J., Lovegrove, J. A., & Givens, D. I. (2019). Food fortification and biofortification as potential strategies for prevention of vitamin D deficiency. *Nutrition Bulletin*, 44(1), 36–42. <https://doi.org/10.1111/nbu.12363>
- Guo, Y. C., & Yuan, Q. (2015). Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. *International Journal of Oral Science*, 7(1), 8–13. <https://doi.org/10.1038/ijos.2015.1>
- Heerfordt, I. M., Philipsen, P. A., Larsen, B., & Wulf, H. C. (2017). Long-term trend in sunscreen use among beachgoers in Denmark. *Acta Dermato-Venereologica*, 97(10), 1202–1205. <https://doi.org/10.2340/00015555-2772>
- Hekimsoy, Z., Dinç, G., Kafesçiler, S., Onur, E., Güvenç, Y., Pala, T., ... Özmen, B. (2010). Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*, 10(1), 782. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-782>
- Hii, C. S., & Ferrante, A. (2016). The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*, 8(3), 135. <https://doi.org/10.3390/nu8030135>
- Holick, M. F. (2007). Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs and Aging*, 24(12), 1017–1029. <https://doi.org/10.2165/00002512-200724120-00005>
- Holick, M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>

- Holick, M. F., Schnoes, H., DeLuca, H. F., Suda, T., & Cousins, R. (1971). Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry*, *10*, 2799–2804. <https://doi.org/10.1021/BI00790A023>
- Holman, D. M., Ding, H., Guy, G. P., Watson, M., Hartman, A. M., & Perna, F. M. (2018). Prevalence of sun protection use and sunburn and association of demographic and behavioral characteristics with sunburn among US adults. *JAMA Dermatology*, *154*(5), 561–568. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0028>
- Hopkins, F. G. (1912). Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. *The Journal of Physiology*, *44*(5–6), 425–460. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1912.SP001524>
- Hosomi, A., Hirabe, M., Tokuda, T., Nakamura, H., Amano, T., & Okamoto, T. (2016). Calcium effects and systemic exposure of vitamin D3 analogues after topical treatment of active vitamin D3-containing ointments in rats. *European Journal of Pharmacology*, *788*, 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.06.028>
- Huldschinsky, K. (1919). Heilung von rachitis durch kunstliche hohensonne. *Dtsch. Med. Wochenschr*, *45*, 712–713.
- Jones, G. (2018). The discovery and synthesis of the nutritional factor vitamin D. *International Journal of Paleopathology*, *23*(October 2017), 96–99. <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2018.01.002>
- Khammissa, R. A. G., Fourie, J., Motswaledi, M. H., Ballyram, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2018). The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Research International*, *2018*(9276380), 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>
- Khazai, N., Judd, S. E., & Tangpricha, V. (2008). Calcium and vitamin D: Skeletal and extraskeletal health. In *Current Rheumatology Reports* (Vol. 10, Issue 2, pp. 110–117). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0020-y>
- Küçük, S. C., & Yıbar, A. (2018). Nutrient Value and Metabolic Effects of Vitamin D Fortified Yogurt. *Gida / The Journal of Food*, *43*(4), 549–557. <https://doi.org/10.15237/gida.gd18011>
- Larrucea, E., Arellano, A., Santoyo, S., & Ygartua, P. (2001). Combined effect of oleic acid and propylene glycol on the percutaneous penetration of tenoxicam and its retention in the skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *52*(2), 113–119. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(01\)00158-8](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(01)00158-8)
- Lensmeyer, G., Poquette, M., Wiebe, D., & Binkley, N. (2012). The C-3 Epimer of 25-Hydroxyvitamin D 3 Is Present in Adult Serum. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *97*(1), 163–168. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0584>

- Li, X., Wang, J., Li, G., Lin, C., Zhang, X., Sun, Y., ... Gu, J. (2013). Evaluation of calcipotriol transdermal permeation through pig, rat and mouse skin using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*, 27(12), 1714–1719. <https://doi.org/10.1002/bmc.2984>
- Libon, F., Courtois, J., Le Goff, C., Lukas, P., Fabregat-Cabello, N., Seidel, L., ... Nikkels, A. F. (2017). Sunscreens block cutaneous vitamin D production with only a minimal effect on circulating 25-hydroxyvitamin D. *Archives of Osteoporosis*, 12(1), 66. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0361-0>
- Lips, P., Cashman, K. D., Lamberg-Allardt, C., Bischoff-Ferrari, H. A., Obermayer-Pietsch, B., Bianchi, M. L., ... Bouillon, R. (2019). Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*, 180(4), P23–P54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
- Mackenzie, N. C. W., Zhu, D., Milne, E. M., van't Hof, R., Martin, A., Quarles, D. L., ... MacRae, V. E. (2012). Altered bone development and an increase in FGF-23 expression in *Enpp1* <sup>-/-</sup> mice. *PLoS ONE*, 7(2), e32177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032177>
- Martineau, C., Naja, R. P., Hussein, A., Hamade, B., Kaufmann, M., Akhouayri, O., ... St-Arnaud, R. (2018). Optimal bone fracture repair requires 24R,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its effector molecule FAM57B2. *Journal of Clinical Investigation*, 128(8), 3546–3557. <https://doi.org/10.1172/JCI98093>
- Matyar, S., Dişel, N. R., Akpınar, A. A., Kutnu, M., & İnal, T. (2017). Çukurova Bölgesinde D vitamini düzeyleri. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 42(2), 320–328. <https://doi.org/10.17826/cutf.270675>
- Maurya, V. K., Bashir, K., & Aggarwal, M. (2020). Vitamin D microencapsulation and fortification: Trends and technologies. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 196, 105489. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105489>
- McCollum, E. V., & Davis, M. (1913). The necessity of certain lipids in the diet during growth. *Journal of Biological Chemistry*, 25, 167–175.
- McCollum, E. V., Simmonds, N., Becker, J. E., & Shipley, P. G. (1922). Studies on experimental rickets XXI: An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *The Journal of Biological Chemistry*, 53(2), 293–312.
- Mellanby, E. (1919). An Experimental Investigation on rickets. *The Lancet*, 1, 407–412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)25465-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)25465-8)
- Meyer, M. B., & Pike, J. W. (2020). Mechanistic homeostasis of vitamin D metabolism in the kidney through reciprocal modulation of *Cyp27b1* and *Cyp24a1* expression. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 196, 105500. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105500>
- Mitsche, M. A., McDonald, J. G., Hobbs, H. H., & Cohen, J. C. (2015). Flux analysis of cholesterol biosynthesis in vivo reveals multiple tissue and cell-type specific

- pathways. *ELife*, 4. <https://doi.org/10.7554/elife.07999>
- Mozołowski, W. (1939). Jędrzej Sniadecki (1768-1838) on the Cure of Rickets. *Nature*, 143, 121. <https://doi.org/10.1038/143121A0>
- Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D., Ozono, K., ... Högl, W. (2016). Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2), 394–415. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2175>
- Mutchie, T. R., Yu, O. B., Di Milo, E. S., & Arnold, L. A. (2019). Alternative binding sites at the vitamin D receptor and their ligands. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 485, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.011>
- Myrtle, J. F., Haussler, A. R., & Norman, A. W. (1970). Evidence for the Biologically Active Form of Cholecalciferol in the Intestine. *Journal of Biological Chemistry*, 245, 1190–1196. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)63306-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)63306-X)
- Naeem, Z. (2010). Vitamin d deficiency- an ignored epidemic. *International Journal of Health Sciences*, 4(1), V–VI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475519>
- Nair, R., & Maseeh, A. (2012). Vitamin D: The sunshine vitamin. *Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 3(2), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.95506>
- Nesby-O'Dell, S., Scanlon, K. S., Cogswell, M. E., Gillespie, C., Hollis, B. W., Looker, A. C., ... Bowman, B. A. (2002). Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76(1), 187–192. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.1.187>
- Norval, M. (2014). A Short Circular History of Vitamin D from its Discovery to its Effects. *Res Medica*, 268(2), 57–58. <https://doi.org/10.2218/resmedica.v268i2.1031>
- Norval, M., & Wulf, H. C. (2009). Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *British Journal of Dermatology*, 161(4), 732–736. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09332.x>
- Öncül Börekçi, N. (2019). Current information on Vitamin D deficiency. *The Journal of Turkish Family Physician*, 10(1), 35–42. <https://doi.org/10.15511/jtftp.19.00135>
- Osmond-McLeod, M. J., Oytam, Y., Rowe, A., Sobhanmanesh, F., Greenoak, G., Kirby, J., ... McCall, M. J. (2016). Long-term exposure to commercially available sunscreens containing nanoparticles of TiO<sub>2</sub> and ZnO revealed no biological impact in a hairless mouse model. *Particle and Fibre Toxicology*, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12989-016-0154-4>
- Özkan, B., & Döneray, H. (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk*



*Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54, 99–119.

- Palm, T. (1890). The geographic distribution and etiology of rickets. *Practitioner*, 45, 270–279.
- Pereira-Santos, M., Costa, P. R. F., Assis, A. M. O., Santos, C. A. S. T., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(4), 341–349. <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
- Pierens, S., & Fraser, D. R. (2015). The origin and metabolism of vitamin D in rainbow trout. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 145, 58–64. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2014.10.005>
- Pilz, S., März, W., Cashman, K. D., Kiely, M. E., Whiting, S. J., Holick, M. F., ... Zittermann, A. (2018). Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 373. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2018.00373>
- Prabhu, A. V., Luu, W., Li, D., Sharpe, L. J., & Brown, A. J. (2016). DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production. *Progress in Lipid Research*, 64, 138–151. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.09.003>
- Prabhu, A. V., Luu, W., Sharpe, L. J., & Brown, A. J. (2016). Cholesterol-mediated degradation of 7-dehydrocholesterol reductase switches the balance from cholesterol to Vitamin D synthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 291(16), 8363–8376. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.699546>
- Rajakumar, K., Greenspan, S. L., Thomas, S. B., & Holick, M. F. (2007). Solar Ultraviolet Radiation AND Vitamin D: A Historical Perspective. *American Journal of Public Health*, 97(10), 1746–1754. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.091736>
- Rockwell, M., Kraak, V., Hulver, M., & Epling, J. (2018). Clinical management of low vitamin D: A scoping review of physicians' practices. *Nutrients*, 10(4), 493. <https://doi.org/10.3390/nu10040493>
- Rosen, C. J., Adams, J. S., Bikle, D., Black, D. M., Demay, M. B., Manson, J. A. E., ... Kovacs, C. S. (2012). The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 33(3), 456–492. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1000>
- Sabetta, J. R., Depetrillo, P., Cipriani, R. J., Smardin, J., Burns, L. A., & Landry, M. L. (2010). Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *Plos One*, 5(6), e11088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011088>
- Safadi, F., Thornton, P., Magiera, H., Hollis, B., Gentile, M., Haddad, J., ... & Cooke, N. (1999). Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *The Journal of Clinical Investigation*, 103(2), 239–251. <https://doi.org/10.1172/JCI5244>
- Sarafin, K., Durazo-Arvizu, R., Tian, L., Phinney, K. W., Tai, S., Camara, J. E., ... Brooks, S. P. J. (2015). Standardizing 25-hydroxyVitamin D values from the

- Canadian Health Measures Survey. *American Journal of Clinical Nutrition*, 102(5), 1044–1050. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103689>
- Satake, K., Amano, T., & Okamoto, T. (2018). Low systemic exposure and calcemic effect of calcipotriol/betamethasone ointment in rats with imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis. *European Journal of Pharmacology*, 826, 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.02.032>
- Satman, I., Ozbey, N., Boztepe, H., Kalaca, S., Omer, B., Tanakol, R., ... Alagol, F. (2013). Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in Turkish adults. *Endocrine Abstracts*, 32, 135. <https://doi.org/10.1530/ENDOABS.32.P135>
- Sawarkar, S., & Ashtekar, A. (2020). Transdermal vitamin D supplementation—A potential vitamin D deficiency treatment. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(1), 28–32. <https://doi.org/10.1111/jocd.13085>
- Schleicher, R. L., Sternberg, M. R., Looker, A. C., Yetley, E. A., Lacher, D. A., Sempos, C. T., ... Pfeiffer, C. M. (2016). National estimates of serum total 25-hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010. *Journal of Nutrition*, 146(5), 1051–1061. <https://doi.org/10.3945/jn.115.227728>
- Schlingmann, K. P., Kaufmann, M., Weber, S., Irwin, A., Goos, C., John, U., ... Konrad, M. (2011). Mutations in *CYP24A1* and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *New England Journal of Medicine*, 365(5), 410–421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103864>
- Schutte, D. (1824). Beobachtungen Über den Nutzen des Berger Leberthrans (Oleum jecoris Aseli, von Gadus asellus L). (First report on the use of cod liver oil in the treatment of rickets.). *Arch Med Erfahr*, 2, 79–92.
- Schwetz, V., Trummer, C., Pandis, M., Grübler, M. R., Verheyen, N., Gaksch, M., ... Pilz, S. (2017). Effects of vitamin D supplementation on bone turnover markers: A randomized controlled trial. *Nutrients*, 9(5), 432–442. <https://doi.org/10.3390/nu9050432>
- Shaffer, P. L., & Gewirth, D. T. (2002). Structural basis of VDR-DNA interactions on direct repeat response elements. *The Embo Journal*, 21(9), 2242–2252. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.9.2242>
- Shah, S. N. H., Mehboob-E-Rabbani, Shahzad, Y., Badshah, A., Meidan, V. M., & Murtaza, G. (2012). Developing an efficacious diclofenac diethylamine transdermal formulation. *Journal of Food and Drug Analysis*, 20(2), 464–470. <https://doi.org/10.6227/jfda.2012200205>
- Sirajudeen, S., Shah, I., & Al Menhali, A. (2019). A narrative role of vitamin d and its receptor: With current evidence on the gastric tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3832–3850. <https://doi.org/10.3390/ijms20153832>
- Sowah, D., Fan, X., Dennett, L., Hagtvedt, R., & Straube, S. (2017). Vitamin D levels and deficiency with different occupations: A systematic review. *BMC*

- Public Health*, 17(1), 519. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4436-z>
- Soybir, O. C., Gürdal, S. Ö., Oran, E. Ş., Tülübaş, F., Yüksel, M., Akyıldız, A. İ., ... Soybir, G. R. (2012). Delayed cutaneous wound healing in aged rats compared to younger ones. *International Wound Journal*, 9(5), 478–487. <https://doi.org/10.1111/J.1742-481X.2011.00897.X>
- Steenbock, H., & Black, A. (1924). Fat-Soluble Vitamins: XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. *Journal of Biological Chemistry*, 61(2), 405–422. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)85139-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)85139-0)
- Strathmann, F. G., Sadilkova, K., Laha, T. J., LeSourd, S. E., Bornhorst, J. A., Hoofnagle, A. N., & Jack, R. (2012). 3-epi-25 hydroxyvitamin D concentrations are not correlated with age in a cohort of infants and adults. *Clinica Chimica Acta*, 413(1–2), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.028>
- Taşkıran, B., & Cansu, G. B. (2017). Güneydoğu bölgesinde erişkinlerde D vitamini eksikliği. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39(1), 13–20. <https://doi.org/10.20515/otd.52389>
- TEMĐ (2019). Osteoporoz Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.
- Thacher, T. D., Fischer, P. R., Singh, R. J., Roizen, J., & Levine, M. A. (2015). CYP2R1 mutations impair generation of 25-hydroxyvitamin D and cause an atypical form of vitamin D deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(7), 1005–1013. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1746>
- Tian, X. Q., & Holick, M. F. (1995). Catalyzed thermal isomerization between previtamin D3 and vitamin D3 via  $\beta$ -cyclodextrin complexation. *Journal of Biological Chemistry*, 270(15), 8706–8711. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.15.8706>
- Topal, İ., Mertoğlu, C., Arslan, Y. K., Gümüő, A., Sürücü Kara, İ., & Peker, N. (2018). Erzincan Bölgesindeki Çocukların D Vitamini Seviyelerinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimlere Göre Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi*, 23(4), 168–172. <https://www.researchgate.net/publication/330104857>
- TURKOMP (2020). *ULUSAL GIDA KOMPOZİSYON VERİ TABANI*. <http://www.turkomp.gov.tr/main>
- Ulrich, C., Jürgensen, J. S., Degen, A., Hackethal, M., Ulrich, M., Patel, M. J., ... Stockfleth, E. (2009). Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: A 24 months, prospective, case-control study. *British Journal of Dermatology*, 161(SUPPL. 3), 78–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09453.x>
- USDA (2020). *U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE*. <https://fdc.nal.usda.gov/>
- Valcour, A., Blocki, F., Hawkins, D. M., & Rao, S. D. (2012). Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(11), 3989–3995.

<https://doi.org/10.1210/jc.2012-2276>

- Van de Peppel, J., & Van Leeuwen, J. (2014). Vitamin D and gene networks in human osteoblasts. *Frontiers in Physiology*, 5(137), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00137>
- Van Schoor, N., & Lips, P. (2017). Worldwide Vitamin D Status. In *Vitamin D: Fourth Edition* (Vol. 2, pp. 15–40). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809963-6.00059-6>
- Veronikis, A. J., Cevik, M. B., Allen, R. H., Shirvani, A., Sun, A., Persons, K. S., & Holick, M. F. (2020). Evaluation of a ultraviolet B Light Emitting Diode (LED) for producing Vitamin D3 in human skin. *Anticancer Research*, 40(2), 719–722. <https://doi.org/10.21873/anticanres.14002>
- Von Essen, M. R., & Geisler, C. (2018). VDR, the vitamin D receptor. In *Encyclopedia of Signaling Molecules* (pp. 5907–5914). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4\\_287](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4_287)
- Wang, T. J., Zhang, F., Richards, J. B., Kestenbaum, B., Van Meurs, J. B., Berry, D., ... Spector, T. D. (2010). Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *The Lancet*, 376(9736), 180–188. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60588-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60588-0)
- Wang, Y., Zhu, J., & DeLuca, H. F. (2012). Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523(1), 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>
- Wei, R., & Christakos, S. (2015). Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*, 7(10), 8251–8260. <https://doi.org/10.3390/nu7105392>
- Windaus, A., & Linsert, O. (1928). Vitamin D1. *Annalen Der Chemie*, 465, 148.
- Wolf, G. (2004). The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. *The Journal of Nutrition*, 134(6), 1299–1302. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1299>
- Wu, S., Ren, S., Chen, H., Chun, R. F., Gacad, M. A., & Adams, J. S. (2000). Intracellular vitamin D binding proteins: Novel facilitators of vitamin D-directed transactivation. *Molecular Endocrinology*, 14(9), 1387–1397. <https://doi.org/10.1210/mend.14.9.0523>
- Yamagishi, N., Namioka, T., Okura, N., Sato, S., Kim, D., Furuhashi, K., & Naito, Y. (2009). Application of a reservoir-type calcitriol transdermal patch in dairy cattle. *Journal of Veterinary Medical Science*, 71(6), 845–848. <https://doi.org/10.1292/jvms.71.845>
- Zahedirad, M., Asadzadeh, S., Nikooyeh, B., Neyestani, T. R., Khorshidian, N., Yousefi, M., & Mortazavian, A. M. (2019). Fortification aspects of vitamin D in dairy products: A review study. *International Dairy Journal*, 94, 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.01.013>

- Zella, L., Shevde, N., Hollis, B., Cooke, N., & Pike, J. (2008). Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. *Endocrinology*, *149*(7), 3656–3667. <https://doi.org/10.1210/EN.2008-0042>
- Zhu, J. G., Ochalek, J. T., Kaufmann, M., Jones, G., & DeLuca, H. F. (2013). CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(39), 15650–15655. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315006110>

## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
⊕	: İndükleyen
$\alpha$	: Alfa
$\beta$	: Beta
$\gamma$	: Gama
~	: Yaklaşık değer
$\mu\text{L}$	: Mikrolitre
$\mu\text{g}$	: Mikrogram
1,24,25(OH) <sub>3</sub> D	: 1,24,25 trihidroksi D vitamini
1,25(OH) <sub>2</sub> D	: 1,25 dihidroksi D vitamini, kalsitriol
24,25(OH) <sub>2</sub> D	: 24,25 dihidroksi D vitamini
25(OH)D	: 25hidroksi D vitamini, kalsidiol
3-epi-25(OH)D	: 25(OH)D'nin C3 epimeri
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin transaminaz
APCI	: Atmosfer basıncı kimyasal iyonizasyon
AST	: Aspartat transaminaz
Bax	: Bcl-2 ile ilişkili X proteini
Bcl-2	: B hücreli lenfoma 2
CYP2R1	: 25-hidroksilaz
CYP24A1	: 24-hidroksilaz
CYP27B1	: 1alfa-hidroksilaz
DBA	: DNA bağlama alanı
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DHCR7	: 7-dehidrokolesterol redüktaz
dL	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF23	: Fibroblast büyüme faktörü 23
GKF	: Güneş koruma faktörü
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HSP70	: Isı şok protein 70
IGF-1	: İnsülin büyüme faktörü 1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-17	: İnterlökin-17
INF- $\gamma$	: İnterferon gama
IU	: Uluslararası ünite
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

<b>LBA</b>	: Ligand bağlama alanı
<b>LC-MS/MS</b>	: Sıvı kromatografi-ardışık kütle spektrometrisi
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LED</b>	: Işık yayan diyet
<b>Lrp2</b>	: LDL reseptörü ile ilişkili protein 2
<b>MED</b>	: Minimal eritemal doz
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>mVDR</b>	: D vitamini membran reseptörü
<b>NF-kB</b>	: Nükleer faktör kappa B
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>PTH</b>	: Paratiroid hormon
<b>RANKL</b>	: Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı
<b>RXR</b>	: Retinoid X reseptörü
<b>TEMĐ</b>	: Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği
<b>TGF-β</b>	: Dönüştürücü büyüme faktörü β
<b>Th1</b>	: T helper 1
<b>Th2</b>	: T helper 2
<b>Th17</b>	: T helper 17
<b>TLR</b>	: Toll benzeri reseptör
<b>TRPV5</b>	: Geçici reseptör potansiyel vanilloid 5
<b>TRPV6</b>	: Geçici reseptör potansiyel vanilloid 6
<b>TURDEP 2</b>	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Araştırması 2
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B
<b>VDR</b>	: D vitamini reseptörü
<b>VDREs</b>	: D vitamini yanıt elemanları
<b>VKİ</b>	: Vücut kütle indeksi

## 8. EKLER

**EK 1**

### **Tablolar Dizini**

<b>Tablo 1.</b> D vitamininden fakir rat yemi içeriği.....	39
<b>Tablo 2.</b> Güneş koruyucu krem içeriği .....	41
<b>Tablo 3.</b> Analitlerin kütle spektrometri parametreleri.....	43
<b>Tablo 4.</b> Deney başlangıcındaki ve sonundaki rat ağırlıkları .....	47
<b>Tablo 5.</b> Biyokimyasal verilerin grup ortalamaları .....	48
<b>Tablo 6.</b> D vitamini metabolitleri grup ortalamaları .....	51
<b>Tablo 7.</b> 25(OH)D <sub>3</sub> değerlerinin Post-hoc karşılaştırması .....	52
<b>Tablo 8.</b> 24,25(OH)D <sub>3</sub> değerlerinin Post-hoc karşılaştırması .....	53
<b>Tablo 9.</b> Vasküler proliferasyonun histopatolojik değerlendirilmesi .....	56



**Şekiller Dizini**

Şekil 1. D <sub>2</sub> ve D <sub>3</sub> Vitaminlerinin Kimyasal Görünümü.....	8
Şekil 2. Kandutsch-Russel Yolu ve DHCR7 Enzimi.....	9
Şekil 3. 25(OH)D ve 1,25(OH) <sub>2</sub> D'nin Kimyasal Yapıları.....	11
Şekil 4. D Vitamini Metabolizması .....	11
Şekil 5. D vitamini reseptörünün (VDR) etki mekanizması.....	15
Şekil 6. Kalsiyum homeostazisinde D vitamininin rolü. ....	17
Şekil 7. Ratların sırt bölgelerini tıraşlamak için geliştirilen ekipman .....	40
Şekil 8. Sırt bölgesi tıraşlanan ratların enine ve boyuna görünümü .....	40
Şekil 9. 25(OH)D <sub>3</sub> formunun her iki iyon geçişi için örnek kromatogramı .....	43
Şekil 10. 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> formunun her iki iyon geçişi için örnek kromatogramı .....	44
Şekil 11. 25(OH)D <sub>3</sub> parametresinin linearite grafiği .....	44
Şekil 12. 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> parametresinin linearite grafiği.....	45
Şekil 13. Serum 25(OH)D <sub>3</sub> Düzeyleri .....	52
Şekil 14. Serum 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> Düzeyleri .....	54
Şekil 15. 25(OH)D <sub>3</sub> ile 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> Arasındaki İlişki.....	55
Şekil 16. Histopatolojik görüntüler.....	57

**Etik Kurul Onayı**

**T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

**Sayı:** 2019/4-2  
**Konu:** Etik Kurulu Kararı

**25/04/2019**

**Sayın:** Prof. Dr. Ümit POLAT  
Uludağ Üni. Veteriner Fakültesi Biyokimya A.D.

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun, başvurunuzla ilgili 25/04/2019 tarih ve 2019/4-2 sayılı kararı ekte sunulmaktadır.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ**  
Başkan

**EKLER:**

- Ek - 1 : Karar Örneği (1 sayfa)  
Ek - 2 : Başvuru Onay Formu (1 sayfa)

## Etik Kurul Onayı (Devamı)

T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

**Toplantı Yeri:** Deney Hayvanları Üretim Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi Toplantı Salonu  
**Toplantı Tarihi:** 25 Nisan 2019  
**Toplantı Saati:** 14:00  
**Toplantı Sayısı:** 2019/4

Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 25 Nisan 2019 tarihinde Başkan Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkanlığında toplandı.

**KARAR : 2**

Prof. Dr. Ümit POLAT'ın "*Güneş kremine Eklenen D Vitamini'nin Ratlarda Plazma D Vitamini Metabolitleri Üzerine Etkisi*" başlıklı projesinin görüşülmesine geçildi.

Görüşme Sonunda; proje dosyasının etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ÜYELERİ  
(İMZA)

**Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ**  
**BAŞKAN**

## Etik Kurul Onayı (Devamı)



T.C.  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**  
Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE  
**ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN ADI	"Güneş kremine Eklenen D Vitamini'nin Ratlarda Plazma D Vitamini Metabolitleri Üzerine Etkisi"
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Ümit POLAT Uludağ Veteriner Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Dokt. Öğrencisi Hayrettin KARA Uludağ Veteriner Fakültesi Dr. Öğr. Üyesi Özgür BAYKAN BAÜN Tıp Fakültesi Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ BAÜN Tıp Fakültesi Dr. Öğr. Üyesi Gülay TURAN BAÜN Tıp Fakültesi
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Doktora
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01/07/2019 – 01/12/2020
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	Sıçan – 40 Adet

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	HADYEK BAŞVURU FORMU	15.04.2019

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2019/4-2	Tarih : 25.04.2019
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÜYELER				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fiziyojji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Muharrem EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

(\*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacılardan birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akrabası olması halinde ilgili üye proje kurul görüşmesine katılamaz.

## 9. TEŞEKKÜR

Yatay geçiş surecimden itibaren tüm doktora eğitimim boyunca bilgi, görgü ve tecrübeleriyle desteğini her zaman hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Ümit POLAT'a, tez surecinin başından itibaren maddi ve manevi her türlü desteğini gördüğüm danışman hocam Doç. Dr. Özgür BAYKAN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca desteklerinden dolayı değerli hocalarım, Prof. Dr. Nazmiye GüNEş, Prof. Dr. Abdullah YALÇIN ve Doç. Dr. Duygu UDUM'a,

Doktoraya başlamamda ve devamında, teşvik ve desteği bulunan değerli hocam Prof. Dr. Adnan Adil HİşMİOğULLARI'na,

Tez alışması boyunca desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Figen ÇETINKAYA'ya,

Tez çalışmasına verdikleri desteklerinden dolayı Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi; Tıbbi Patoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Gülay TURAN, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ'e,

Tez süresi boyunca emeğini ve desteğini esirgemeyen kıymetli arkadaşım Dr. Eda SELÇUK'a,

Yardım ve desteklerinden dolayı doktora ğrencisi arkadaşlarım Yaşar TEMİZ, Deniz YILDIRIM ve Aybike SARIOğLU'na,

Desteklerinden dolayı "EqC Laboratuvar Teknolojileri ve Ar-Ge A.ř." ve çalışanlarına,

Gösterdikleri ilgi ve verdikleri destekten dolayı BAUN DEHAM birimine ve çalışanlarına,

Duydukları sonsuz güven, gösterdikleri sınırsız sabır nedeniyle başta eşim ve biricik kızım olmak üzere tüm aileme,

Teşekkürlerimi sunarım..

## 10. ÖZGEÇMİŞ

Lisans eğitimini Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde 2009 yılında tamamladı. Aynı yıl Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde diyetisyen olarak göreve başladı ve halen bu görevine devam etmektedir. 2012 yılında başladığı Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans programını 2014 yılında tamamladı. Evli ve bir kız çocuk babasıdır.