

DERMATOLOJİ VE KOZMETOLOJİDE D VİTAMİNİ

Editör
Prof. Dr. Ülker GÜL



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-8399-28-8
Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı Dermatoloji ve Kozmetolojide
D Vitamini
Yayıncı Sertifika No 47518

Editör Prof. Dr. Ülker GÜL
ORCID iD: 0000-0003-4203-7998
Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık

Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN
Bisac Code MED017000

DOI 10.37609/akya.1313

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

D vitamini, ana görevi kalsiyum ve fosfor dengesini düzenleyerek kemik homeostazını sağlayan temel hormon olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hemen hemen tüm dokuların fonksiyonlarında etkili olduğu ve böylece organizmanın homeostazisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu dokulardan en önemlisi 'deri'dir

D vitamini sentezinin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride yapılır. Deri, biyolojik olarak aktif D vitamini sentezi için tek hedef dokudur. Derideki tüm hücreler (keratinositler, fibroblastlar ve sebositler gibi) D vitamini lokal olarak aktive etme yeteneğine sahiptir. Keratinositler, kıl folikülleri ve sebace glandlarda ayrıca D vitamini reseptörleri bulunur. Sonuç olarak proliferasyonun engellenmesi, diferansiyasyonun düzenlenmesi, immün yanıtın regülasyonu, kıl folikül siklusu, sebace bez ve ter bezi çalışma düzeni gibi derinin birçok fonksiyonu D vitamininden etkilenmektedir.

Son yıllarda D vitamininin hem deri sağlığı ve hem de deri hastalıklarındaki önemi üzerinde artan sayıda yayın yapılmaktadır. Yayınlarda deri hastalıklarındaki D vitamini serum seviyesi, D vitamini reseptörü geni polimorfizmi, D vitamini sistemik ve topikal tedavi sonuçları veya tedavide kullanılan fototerapi ile D vitamini ilişkisi gibi konularda araştırma sonuçları yer almaktadır.

Bu kitapta deri sağlığı, deri hastalıkları ve kozmetolojik açıdan D vitamini ilişkisi ayrıntılı olarak incelenmiştir. Kitabın başında D vitamini kimyasal yapısı ve metabolizması, D vitamini ve genetik, D vitamininin normal serum düzeyleri, D vitamini düzeylerini etkileyen faktörler ve D vitamini yetmezliği, serum D vitamininin ölçümü, D vitamini biyoyararlanımı ve doğal beslenme kaynakları, sistemik ve topikal D vitamini tedavisi, deride D vitamini sentezi mekanizmaları, güneşten koruyucu kullanımı ve D vitamini, D vitamininin deri yapısı ve fizyolojisine etkisi başlıklarında bölümler bulunmaktadır. Kitapta bu bölümlerle-



ri takiben, literatürde D vitamini ile ilgili çalışmaları bulunan deri hastalıkları ve kozmetik problemler ayrı bölümler halinde yer almaktadır: Deri yaşlanması, psoriasis, psoriatik artrit, atopik dermatit, mastositoz, ürtiker, kaşıntı, likenoid dermatozlar, vitiligo, melasma, rozase, akne, hidradenitis suppurativa, seboreik dermatit, otoimmün büllöz hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, Behçet hastalığı, idyopatik fotodermatozlar, iktiyozis, epidermolizis büllöza, kseroderma pigmentozum, epidermodisplasia verrusiformis, nevüsler, aktinik keratoz, seboreik keratoz, deri maligniteleri, vaskülitler, venöz trombozis, yara iyileşmesi, diabetik ayak ülseri, granülomatöz hastalıklar, deri enfeksiyonları, oral mukoza hastalıkları, tırnak sağlığı ve hastalıkları, alopesiler, hirsutizm. Kitabın son bölümünde sistemik kortikosteroid kullanımında D vitamini desteği, fototerapi ve D vitamini, COVID-19 ve vitamin D, D vitamini tedavisinin yan etkileri ve D vitamini tedavisi sürecinde dikkat edilecek hususlar, D vitamini ve ilaç- ilaç etkileşimleri, D vitamini intoksikasyonu konularına yer verilmiştir. Görüleceği üzere bu kitapta D vitamininin bütün özellikleri ile deri hastalıkları ve kozmetolojik açıdan geniş bir bilimsel veri sunulmuştur.

Sonuç olarak 50 bölüm ile hazırlanmış olan ‘Dermatoloji ve Kozmetolojide D Vitamini’ kitabı, konusunda geniş bilgi içeren tek kaynaktır. Kitap bölümlerini itina ile yazan değerli meslektaşlarıma ve ‘Dermatoloji ve Kozmetolojide D Vitamini’ kitabının basımı için teklifimi kabul eden Akademisyen Kitabevine teşekkür ederim. ‘Dermatoloji ve Kozmetolojide D Vitamini’ kitabının bilim camiasına hayırlı olmasını temenni ederim.

Saygılarımla
Prof. Dr. Ülker Gül
01.03.2022

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	D VİTAMİNİ KİMYASAL YAPISI VE METABOLİZMASI..... 1 <i>Hülya CENK</i>
Bölüm 2	D VİTAMİNİ VE GENETİK..... 21 <i>Aydın RÜSTEMOĞLU</i>
Bölüm 3	D VİTAMİNİNİN NORMAL SERUM DÜZEYLERİ, D VİTAMİN DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE D VİTAMİNİ YETMEZLİĞİ..... 31 <i>Sabiye AKBULUT</i>
Bölüm 4	SERUM D VİTAMİNİNİN ÖLÇÜMÜ 41 <i>Andaç UZDOĞAN, Çiğdem YÜCEL</i>
Bölüm 5	D VİTAMİNİ BİYİYARARLANIMI VE DOĞAL BESLENME KAYNAKLARI 55 <i>Atilla ÇİFCİ, Halil İbrahim YAKUT</i>
Bölüm 6	SİSTEMİK D VİTAMİNİ TEDAVİ AJANLARI, BİYİYARARLANIMI VE TEDAVİ YÖNETİMİ 73 <i>Işıl Deniz OĞUZ</i>
Bölüm 7	TOPIKAL D VİTAMİNİ TEDAVİSİ, TEDAVİ YÖNETİMİ VE KULLANILDIĞI HASTALIKLAR 89 <i>Dursun TÜRKMEN</i>
Bölüm 8	DERİDE D VİTAMİNİ SENTEZİ MEKANİZMALARI..... 99 <i>Abdullah DEMİRBAŞ, Ömer Faruk ELMAS</i>
Bölüm 9	GÜNEŞTEN KORUYUCU KULLANIMI VE D VİTAMİNİ..... 105 <i>Nursel DİLEK, Yunus SARAL</i>
Bölüm 10	D VİTAMİNİNİN DERİ YAPISI VE FİZYOLOJİSİNE ETKİSİ 115 <i>Pelin HIZLI</i>



Bölüm 11	DERİ YAŞLANMASI VE D VİTAMİNİ	123
	<i>Ülker GÜL</i>	
Bölüm 12	PSORİAZİS VE D VİTAMİNİ	131
	<i>Ülker GÜL</i>	
Bölüm 13	PSÖRİATİK ARTRİT VE D VİTAMİNİ	141
	<i>Mehmet UÇAR</i>	
Bölüm 14	ATOPIK DERMATİT VE D VİTAMİNİ	149
	<i>Ayşegül ERTUĞRUL, İlknur BOSTANCI</i>	
Bölüm 15	MAST HÜCRESİ VE KUTANÖZ MASTOSİTOZDA D VİTAMİNİ	161
	<i>Selçuk DOĞAN, Tülin ÇATAKLI, İlknur BOSTANCI</i>	
Bölüm 16	ÜRTİKER VE D VİTAMİNİ	171
	<i>Kemal ÖZYURT</i>	
Bölüm 17	KAŞINTI VE D VİTAMİNİ	177
	<i>Kübra YÜCE ATAMULU</i>	
Bölüm 18	LİKENOİD DERMATİZLER VE D VİTAMİNİ	185
	<i>Nihal ALTUNIŞIK</i>	
Bölüm 19	VİTİLİGO VE D VİTAMİNİ	193
	<i>Ayşe AKBAŞ</i>	
Bölüm 20	MELASMA VE D VİTAMİNİ	215
	<i>İbrahim Etem ARICA</i>	
Bölüm 21	ROZASE VE D VİTAMİNİ	227
	<i>Nalan SARAÇ</i>	
Bölüm 22	AKNE VE D VİTAMİNİ	241
	<i>Selma KORKMAZ</i>	
Bölüm 23	HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA VE D VİTAMİNİ	251
	<i>Yılmaz ULAŞ</i>	
Bölüm 24	SEBOREİK DERMATİT VE D VİTAMİNİ	259
	<i>Dilek BAŞARAN</i>	



Bölüm 25	OTOİMMÜN BÜLLÖZ HASTALIKLAR VE D VİTAMİNİ 267 <i>Sezgi SARIKAYA SOLAK</i>
Bölüm 26	BAĞ DOKU HASTALIKLARI VE D VİTAMİNİ 273 <i>Kevser GÖK</i>
Bölüm 27	BEHÇET HASTALIĞI VE D VİTAMİNİ 285 <i>Şule Ketenci ERTAŞ, Ragıp ERTAŞ</i>
Bölüm 28	İDİYOPATİK FOTODERMATOZLAR VE D VİTAMİNİ 295 <i>Bülent Nuri KALAYCI</i>
Bölüm 29	İKTİYOZİS VE D VİTAMİNİ 303 <i>Tubanur ÇETİNARSLAN</i>
Bölüm 30	EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA VE VİTAMİN D 319 <i>Eda HAŞAL</i>
Bölüm 31	KSERODERMA PİGMENTOZUM, EPİDERMODİSPLASİA VERRUSİFORMİS VE D VİTAMİNİ 327 <i>Derya YAYLA</i>
Bölüm 32	NEVÜSLER VE D VİTAMİNİ 335 <i>Serpil ŞENER, Suat SEZER</i>
Bölüm 33	AKTİNİK KERATOZ VE SEBOREİK KERATOZDA D VİTAMİNİ 341 <i>Mahmut Sami METİN</i>
Bölüm 34	DERİ MALİNİTELERİ VE D VİTAMİNİ 353 <i>Sevda ÖNDER</i>
Bölüm 35	VASKÜLİTLER VE VİTAMİN D 363 <i>Havva Hilal AYVAZ</i>
Bölüm 36	VENÖZ TROMBOZİS VE D VİTAMİNİ 377 <i>Cahit YAVUZ</i>
Bölüm 37	YARA İYİLEŞMESİ VE D VİTAMİNİ 387 <i>Bülent Nuri KALAYCI</i>
Bölüm 38	DİYABETİK AYAK ÜLSERİ VE D VİTAMİNİ 395 <i>Gözde ULUTAŞ DEMİRBAŞ, Abdullah DEMİRBAŞ</i>



Bölüm 39	GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR VE D VİTAMİNİ 401 <i>Selma BAKAR DERTLİOĞLU</i>
Bölüm 40	DERİ ENFEKSİYONLARI VE VİTAMİN D 413 <i>Atıl AVCI</i>
Bölüm 41	ORAL MUKOZA HASTALIKLARI VE D VİTAMİNİ 423 <i>Ali İhsan GÜLEÇ</i>
Bölüm 42	TIRNAK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARINDA D VİTAMİNİ 433 <i>Hülya CENK</i>
Bölüm 43	ALOPESİLER VE D VİTAMİNİ..... 451 <i>Munise DAYE</i>
Bölüm 44	HİRSUTİZM VE D VİTAMİNİ 469 <i>Efşan GÜRBÜZ YONTAR</i>
Bölüm 45	SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD KULLANIMINDA D VİTAMİNİ DESTEĞİ 481 <i>Selma KORKMAZ</i>
Bölüm 46	FOTOTERAPİ VE D VİTAMİNİ 491 <i>Tuğba ÖZKÖK AKBULUT</i>
Bölüm 47	COVID-19 VE VİTAMİN D 503 <i>Sibel ALTUNIŞIK TOPLU</i>
Bölüm 48	D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ VE D VİTAMİNİ TEDAVİSİ SÜRECİNDE DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR 513 <i>Dursun TÜRKMEN, Nihal ALTUNIŞIK</i>
Bölüm 49	D VİTAMİNİ VE İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ 521 <i>Şule GÖKŞİN</i>
Bölüm 50	D VİTAMİNİ İNTOKSİKASYONU 547 <i>Bedriye Müge SÖNMEZ</i>

YAZARLAR

Doç. Dr. Ayşe AKBAŞ

Ankara Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1626-1796

Doç. Dr. Sabiye AKBULUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kartal
Koşuyolu Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0002-8338-8674

Doç. Dr. Sibel ALTUNIŞIK TOPLU

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-2915-4666

Doç. Dr. Nihal ALTUNIŞIK

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD
ORCID iD: 0000-0001-6844-1097

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Etem ARICA

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0003-2733-2534

Doç. Dr. Atıl AVCI

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5088-8923

Dr. Öğr. Üyesi Havva Hilal AYVAZ

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0002-6576-2431

Prof. Dr. Selma BAKAR DERTLİOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fethi Sekin Şehir
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Dermatoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-8944-3590

Uzm. Dr. Dilek BAŞARAN

Özel Muayenehane
ORCID iD: 0000-0002-2532-3979

Prof. Dr. İlknur BOSTANCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr.
Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Alerji İmmünoloji BD
ORCID iD: 0000-0001-6392-5877

Dr. Öğr. Üyesi Hülya CENK

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Deri ve Zührevi
Hastalıklar AD
ORCID iD: 0000-0003-4871-6342

Uzm. Dr. Tülin ÇATAKLI

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0001-6670-1078

Uzm. Dr. Tubanur ÇETİNARSLAN

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2847-9127



Doç. Dr. Atilla ÇİFCİ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Sosyal Pediatri BD,
Ankara Şehir Hastanesi
ORCID iD: 0000-0003-1624-9479

Doç. Dr. Munise DAYE

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp
Fakültesi, Dermatoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-6614-1821

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah DEMİRBAŞ

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar AD
ORCID iD: 0000-0002-3419-9084

Prof. Dr. Nursel DİLEK

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD
ORCID iD: 0000-0003-3576-2796

Uzm. Dr. Selçuk DOĞAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus
Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve
İmmünoloji BD
ORCID iD: 0000-0002-8175-2807

Doç. Dr. Ömer Faruk ELMAS

Medicana International İstanbul Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5474-6508

Doç. Dr. Ragıp ERTAŞ

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-9269-2619

Uzm. Dr. Ayşegül ERTUĞRUL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr.
Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Alerji İmmünoloji BD
ORCID iD: 0000-0002-8146-3386

Uzm. Dr. Kevser GÖK

Ankara Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8639-751X

Dr. Öğr. Üyesi Şule GÖKŞİN

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD
ORCID iD: 0000-0001-8647-4298

Prof. Dr. Ülker GÜL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD
ORCID iD: 0000-0003-4203-7998

Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan GÜLEÇ

Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp
Bilimleri Bölümü, Deri ve Zührevi Hastalıklar
AD
ORCID iD: 0000-0001-6711-7535

Uzm. Dr. Efşan GÜRBÜZ YONTAR

Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı Serbest
Hekim
ORCID iD: 0000-0002-1129-0803

Uzm. Dr. Eda HAŞAL

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi
ORCID iD: 0000-0001-6310-5107

Dr. Öğr. Üyesi Pelin HIZLI

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0001-8919-3125

Dr. Öğr. Üyesi Bülent Nuri KALAYCI

Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD
ORCID iD: 0000-0001-5838-8528

Uzm. Dr. Şule KETENCİ ERTAŞ

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1519-3445

**Doç. Dr. Selma KORKMAZ**

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD
ORCID iD: 0000-0003-3877-3976

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Sami METİN

Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar AD
ORCID iD: 0000-0002-5099-8521

Dr. Öğr. Üyesi Işıl Deniz OĞUZ

Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar AD
ORCID iD: 0000-0001-8628-6107

Doç. Dr. Sevdâ ÖNDER

Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0002-2214-6292

Uzm. Dr. Tuğba ÖZKÖK AKBULUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-9995-2543

Prof. Dr. Kemal ÖZYURT

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-6913-8310

Prof. Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU

Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-1354-4598

Uzm. Dr. Nalan SARAÇ

Liv Hospital Samsun
ORCID iD: 0000-0001-8289-1086

Prof. Dr. Yunus SARAL

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Dermatoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-9557-1265

Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar AD
ORCID iD: 0000-0002-8572-8249

Uzm. Dr. Suat SEZER

Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7462-7485

Doç. Dr. Bedriye Müge SÖNMEZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Yıldırım
Beyazıt Dışkapı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Acil Tıp Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-3970-8922

Prof. Dr. Serpil ŞENER

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-7012-2666

Doç. Dr. Dursun TÜRKMEN

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD
ORCID iD: 0000-0001-9076-4669

Doç. Dr. Mehmet UÇAR

Kayseri Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7064-8350

Uzm. Dr. Yılmaz ULAŞ

Kayseri Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4290-2320

Uzm. Dr. Gözde ULUTAŞ DEMİRBAŞ

Kocaeli Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1468-4605

Uzm. Dr. Andaç UZDOĞAN

Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya
Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2950-2680



Prof. Dr. Halil İbrahim YAKUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Tıp Fakültesi Genel Pediatri AD
ORCID iD: 0000-0001-6946-4995

Uzm. Dr. Cahit YAVUZ

Konya Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4675-8127

Uzm. Dr. Derya YAYLA

Eskişehir Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7811-5949

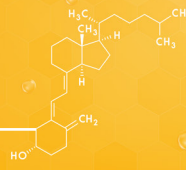
Uzm. Dr. Kübra YÜCE ATAMULU

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2760-4595

Doç. Dr. Çiğdem YÜCEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0003-2647-440X

BÖLÜM 1



D VİTAMİNİ KİMYASAL YAPISI VE METABOLİZMASI

Hülya CENK¹

D VİTAMİNİNİN KISA TARİHİ

17. yüzyılın ortalarında Kuzey Avrupa'da endüstriyel devrimle birlikte şehir hayatına geçildikten sonra, çocukluk çağında kas ve kemik güçsüzlüğü, iskelet anomalileri ile seyreden rikets hastalığı, endemik hale gelmiştir (1-3). 1822 yılında Sniadecki, riketsin önlenmesi ve tedavisinde güneş ışığının önemini keşfetmiştir (3). 1827'de D. Scheutte, morina balığı karaciğeri yağı ile riketsin iyileştiğini bildirmiştir (1). 1913 yılında bazı yağların, büyümede önemli role sahip bazı maddeleri içerdiği keşfedildikten sonra, ilk olarak yağda çözünen A vitamini bulunmuştur (4). 1921 yılında Mellanby ve arkadaşlarının çeşitli yağlar ile yaptıkları çalışmada, morina balığı karaciğeri yağının raşitizm için en iyi seçenek olduğu bildirilmiştir (4, 5). Yaklaşık 100 yıl önce 1922 yılında McCollum ve arkadaşlarının çalışmalarında, morina balığı karaciğeri yağının içinde raşitizme iyi gelen, kemik metabolizmasını düzenleyen bir vitamin olduğu ileri sürülmüştür.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., hulya86@msn.com, ORCID ID: 0000-0003-4871-6342



Renal tübüler hücreler D vitamini aktivasyonu (CYP27B1) ve katabolizması için gerekli olan CYP24A1 enzimlerini bir arada taşımaktadır (30). CYP24A1'in inaktive edici mutasyonları hiperkalsemi ve nefrokalsinozisle sonuçlanabilmektedir (33). Tablo 3'te CYP24A1 ve CYP27B1 enzim regülasyonunun karşılaştırmalı özeti verilmiştir (7, 30, 53).

Tablo 3. CYP24A1 ve CYP27B1 regülasyonu

CYP24A1 ve CYP27B1 regülasyonu (7, 30, 53)		
Etken	CYP24A1	CYP27B1
PTH	İnhibisyon	Aktivasyon
FGF23	Aktivasyon	İnhibisyon
1,25(OH)2D	Aktivasyon	İnhibisyon

Sonuç olarak D vitamini, sadece kemik metabolizması için gerekli olmayıp, aynı zamanda yaşamsal birçok fonksiyonda görevi olan bir hormondur (13). Neredeyse tüm çekirdekli hücrelerde VDR'nin bulunması, D vitamininin etki çerçevesinin genişliğini göstermektedir (61). Bilinen 50'den fazla metaboliti bulunmasına rağmen (36), D vitamini metabolizmasında henüz bilinmeyen metabolitler ve basamaklar bulunmaktadır. Bu metabolitlerin görevi ve metabolizmadaki bilinmeyenlerin aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Nigwekar SU, Singh AK. Vitamin D and the Kidney: Introduction and Historical Perspective. In: Textbook of Nephro-Endocrinology, Singh AK, Williams GH eds. 2nd. ed. United Kingdom, Elsevier, 2018: 401-9.
2. Chen TC, Lu Z, Holick MF. Photobiology of Vitamin D. In: Holick M. (eds) Vitamin D. Nutrition and Health. Humana Press. 2010. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-303-9_2
3. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, Krogstad AL. Vitamin D status in psoriasis patients during different treatments with phototherapy. J Photochem Photobiol B. 2010;101 (2):117-23.
4. McMollum, EV, Simmonds N, Becker, JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets: An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. J Biol Chem. 1922;52:293-8.
5. Mellanby E. Experimental rickets, Med Research Council, Special Rep. Series, No. 61, 1921.
6. Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. Nutrients. 2019;11 (3):676.
7. Charoengam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. J Clin Orthop Trauma. 2019 ;10 (6):1082-93.



8. Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, et al. Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann Nutr Metab.* 2010;57 (2):85-8.
9. Poindexter BB, Martin CR. Nutrient Requirements/Nutritional Support in Premature Neonate. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Eds. 11th. ed. Philadelphia, Elsevier, 2020: 670-89.
10. Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. Steroid Hormone Vitamin D: Implications for Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018 May 25;122 (11):1576-85.
11. Barrett EJ, Barrett PQ. Parathyroid Glands and Vitamin D. In: Medical Physiology, Boron W, Boulpaep E eds. 3rd. ed. Philadelphia, Elsevier 2017:1054-69.e2
12. Mendes MM, Charlton K, Thakur S, et al. Future perspectives in addressing the global issue of vitamin D deficiency. *Proc Nutr Soc.* 2020;79 (2):246-51.
13. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21 (18):6573.
14. Aguilar-Shea AL. Vitamin D, the natural way. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;41:10-2.
15. Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Front Plant Sci.* 2013;4:136.
16. PubChem (Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5280795, Cholecalciferol; (cited 2021 June 20). Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholecalciferol>
17. Michael HMS. (2012). Prevalence of vitamin D deficiency among healthy premenopausal females working at Fayoum University. CU Theses. – (<http://erepository.cu.edu.eg/index.php/cutheses/thesis/view/11621> adresinden 27.06.2021 tarihinde alınmıştır)
18. Griffiths WJ, Wang Y. Sterolomics in biology, biochemistry, medicine. *Trends Analyt Chem.* 2019;120:115280.
19. Sarkar P, Jafurulla M, Bhowmick S, Chattopadhyay A. Structural Stringency and Optimal Nature of Cholesterol Requirement in the Function of the Serotonin_{1A} Receptor. *J Membr Biol.* 2020;253 (5):445-57.
20. Li LH, Dutkiewicz EP, Huang YC, et al. Analytical methods for cholesterol quantification. *J Food Drug Anal.* 2019 Apr;27 (2):375-86.
21. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5997, Cholesterol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol>. Accessed June 26, 2021.
22. Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism In: Williams Textbook of Endocrinology. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ eds. 14th. ed. Philadelphia, Elsevier, 2020, 1196-255.e17
23. Fraser WD. Bone and Mineral Metabolism. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics Nader R, Horvath AR, Wittwer CT. 6th. eds. Elsevier, Inc. 2018;1422-91.e15
24. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43 (3):331-4.
25. Almarri F, Haq N, Alanazi FK, et al. An environmentally benign HPLC-UV method for thermodynamic solubility measurement of vitamin D₃ in various (Transcutol+water) mixtures. *J Mol Liq.* 2017;242:798-806.
26. Makris K, Sempos C, Cavalier E. The measurement of vitamin D metabolites: part I-metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Hormones (Athens).* 2020;19 (2):81-96.

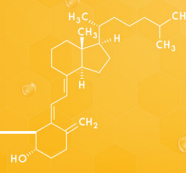


27. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, et al. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int.* 2019;122:67-90.
28. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Environmental and Nutritional Diseases. In: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Kumar V, Abbas AK, Aster JC eds. 10th. ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division, 2021: 405-51.
29. Tuckey RC, Cheng CYS, Slominski AT. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;186:4-21.
30. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites.* 2021;11 (4):255.
31. Bouillon R. From Photosynthesis, Metabolism, and Action to Clinical Applications In: Vitamin D: Endocrinology: Adult and Pediatric . Jameson JL, Dunlop RG, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, Potts JT, Weir GC eds. 7th. ed. W.B. Saunders, 2016: 1018-37.e7.
32. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21 (1):89-116.
33. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16 (4):234-52.
34. Movassaghi M, Bianconi S, Feinn R, et al. Vitamin D levels in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017 Oct;173 (10):2577-83..
35. Prabhu AV, Luu W, Li D, et al. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production. *Prog Lipid Res.* 2016 Oct;64:138-51.
36. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. *J Bone Miner Res.* 2019;34 (11):1985-92.
37. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol.* 2020;173:113595.
38. Bikle D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. (Updated 2017 Aug 11). In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* (Internet). South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
39. Cisneros C, Thompson T, Baluyot N, et al. The role of tachysterol in vitamin D photosynthesis - a non-adiabatic molecular dynamics study. *Phys Chem Chem Phys.* 2017;22;19 (8):5763-77.
40. Terenetskaya I, Orlova T, Kapinos P. Adequate UV Exposures for Healthy Life: In Situ Monitoring and Model Calculation of the Vitamin-D-Synthetic Capacity of Sunlight. *J. Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry.* 7. 2012: 98-103.
41. Deluca HF: Chapter 29 - The Genetics and Biology of Vitamin D. In: *Principles of Medical Biology.* Volume 10, edn. Edited by Bittar EE, Bittar N: Elsevier; 1997: 617-41.
42. Audran M, Kumar R. The physiology and pathophysiology of vitamin D. *Mayo Clin Proc.* 1985;60 (12):851-66.
43. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55 (9):1193-205.
44. Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol.* 2017;54 (12):3753-65.



45. Reboul E, Goncalves A, Comera C, et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55 (5):691-702.
46. Jones G, Kaufmann M. Update on pharmacologically-relevant vitamin D analogues. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Jun;85 (6):1095-102.
47. Heureux N. Vitamin D Testing-Where Are We and What Is on the Horizon? *Adv Clin Chem.* 2017;78:59-101.
48. Asif A, Farooq N. Vitamin D Toxicity. 2020 May 21. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32491799. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491799> adresinden 10.06.2021 tarihinde alınmıştır)
49. Maislos M, Shany S. Bile salt deficiency and the absorption of vitamin D metabolites. In vivo study in the rat. *Isr J Med Sci.* 1987;23 (11):1114-7.
50. Bikle DD. Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res.* 2007;22 (2):V50-4.
51. Gao C, Liao MZ, Han LW, et al. Hepatic Transport of 25-Hydroxyvitamin D₃ Conjugates: A Mechanism of 25-Hydroxyvitamin D₃ Delivery to the Intestinal Tract. *Drug Metab Dispos.* 2018;46 (5):581-91.
52. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients.* 2020;12 (6):1617.
53. Jenkinson C. The vitamin D metabolome: An update on analysis and function. *Cell Biochem Funct.* 2019;37 (6):408-23.
54. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020;12 (5):1248.
55. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60 (3):237-44.
56. Al-Zohily B, Al-Menhali A, Gariballa S, et al. Epimers of Vitamin D: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21 (2):470.
57. Abudeif A, Galal G, Ahmed N, et al. Vitamin D and Hepatitis C Virus-related Liver Disease. *Sohag Medical Journal* 2019;23 (1):31-38.
58. Botelho J, Machado V, Proença L, et al. Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020;12 (5):1471.
59. Sun J. Dietary vitamin D, vitamin D receptor, and microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21 (6):471-4.
60. St-Arnaud R, Jones G. CYP24A1 : Structure, Function, and Physiological Role. In: *Vitamin D, Volume I: Biochemistry, Physiology and Diagnostics.* Feldman D, Pike JW, Bouillon R, Giovannucci E, Goltzman D, Hewison M. (Eds) 4th. ed, United Kingdom, Elsevier, 2018: 81-95.
61. von Essen MR, Geisler C. VDR, the Vitamin D Receptor. In: Choi S. (eds) *Encyclopedia of Signaling Molecules.* Springer, Cham. 2018: 5907-14.

BÖLÜM 2



D VİTAMİNİ VE GENETİK

Aydın RÜSTEMOĞLU¹

GİRİŞ

İnsan vücudunda D vitamini düzeylerini etkileyebilecek genetik faktörler hakkında çok az çalışma vardır. D vitamininin dolaşımdaki ana metaboliti olan 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)D), vücuttaki D vitamini seviyesini gösteren ana biyobelirteçtir. Dolaşımdaki 25(OH)D seviyesi güneş ışığına maruz kalma ve diyet alımı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Fakat, kalıtsallığın da 25(OH)D seviyesi üzerinde rol oynadığının anlaşılması, genetik faktörlerin de önemli roller oynadığını göstermektedir. Özellikle ikiz ve aile temelli çalışmalardan elde edilen veriler, dolaşımdaki D vitamini konsantrasyonlarının kısmen genetik faktörler tarafından belirlendiğini bildirmiştir. Yapılan çalışmalar 25(OH)D metabolizma yolağında görev alan 25-hidroksilaz (CYP2R1), 1-hidroksilaz (CYP27B1), 24-hidroksilaz (CYP24A1), 7-dehidrokolesterol redüktaz (DHCR7) gibi enzimleri ve vitamin D reseptörünü (VDR) kodlayan genlerdeki

¹ Prof. Dr., Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., arustamov@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-1354-4598



ve iskelet malformasyonu ile karakterize bir hastalık olan kraniyolentikülosutural displaziye neden olduğu ve yağ hücrelerine benzeyen bir bağ dokusu kanseri olan atipik lipomatöz tümör ile ilişkili olduğu gösterilmişti. AMDHD1 geninde *rs10745742* polimorfizminin serum vitamin D seviyesi ile ilişkili olabileceği GWAS çalışmalarıyla gösterilmiş olsa da etki mekanizması henüz aydınlatılmamıştır (2,3,29).

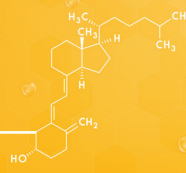
KAYNAKLAR

1. Alathari BE, Sabta AA, Kalpana CA, Vimalaswaran KS. Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2020; 19: 1701–29.
2. Jiang X, O'Reilly PF, Aschard H et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nature Communications*, | 2018; 9:260.
3. Jianga X, Kiel DP, Kraft P. The genetics of vitamin D. *Bone*, 2019; 126: 59-77
4. Dupuis ML, Pagano MT, Pierdominici M and Ortona E. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biology of Sex Differences*, 2021; 12:12.
5. Daiger SP, Schanfield MS, Cavalli-Sforza LL. Group-specific component (Gc) proteins bind vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975; 72:2076–80.
6. Haddad JG, Hillman L, Rojanasathit S. Human serum binding capacity and affinity for 25-hydroxyergocalciferol and 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976; 43:86–91.
7. Imawari M, Kida K, Goodman DS. The transport of vitamin D and its 25- hydroxy metabolite in human plasma. Isolation and partial characterization of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D binding protein. *J Clin Invest*, 1976; 58:514–23.
8. Peterson PA. Isolation and partial characterization of a human vitamin D-binding plasma protein. *J Biol Chem*, 1971; 246:7748–54
9. Law SW, Dugaiczuk A. Homology between the primary structure of alphafetoprotein, deduced from a complete cDNA sequence, and serum albumin. *Nature*, 1981; 291:201–5.
10. Gibbs PE, Dugaiczuk A. Origin of structural domains of the serum-albumin gene family and a predicted structure of the gene for vitamin D-binding protein. *Mol Biol Evol*, 1987; 4:364–79.
11. Verboven C, Rabijns A, De Maeyer M, et al. “A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein.” *Nature Structural Biology*, 2002; 9 (2): 131–6.
12. White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab*, 2000; 11:320–7.
13. Noel ES, Reis M, Dos AZ, Ober EA. Analysis of the Albumin/alphaFetoprotein/Afamin/ Group specific component gene family in the context of zebrafish liver differentiation. *Gene Expr Patterns*, 2010; 10:237–43.



14. Bouillon R, Pauwels S. *The vitamin D-binding protein*. In: *Feldman DBT-VD. Vitamin D, 4th ed.* 2018. Amsterdam: Elsevier p. 97–115.
15. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020; 10:910.
16. Fu L, Wagner D, Hanwell HEC, et al., Functional T436K SNP in DBP is a predictor of serum 25 (OH) D: a replicate study in a young healthy adult population, *Clin. Biochem*, 2008; 41 (14):1267-1267.
17. McGrath JJ, Saha S, Burne TH, Eyles DW. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2010; 121 (1–2): 471–7.
18. Zella LA, Kim S, Shevde NK, Pike JW. Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Mol Endocrinol*, 2006; 20: 1231–47.
19. Margolis RN, Christakos S. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation. An update. *Ann NY Acad Sci*, 2010; 1192: 208–14.
20. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue Int*, 2013; 92: 77–98.
21. Rochel N, Wurtz JM, Mitschler A, et al. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol Cell*, 2000; 5: 173–9.
22. Feldman D, Malloy PJ. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bone Key Reports*, 2014; 3: 510.
23. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*, 2016; 96 (1):365-408.
24. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & Biology*, 2013; 21 (3): 319–29.
25. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, et al. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013; 110: 15650–5.
26. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med*, 1998; 338: 653–61.
27. Kuan V, Martineau AR, Griffiths CJ, et al. DHCR7 mutations linked to higher vitamin D status allowed early human migration to Northern latitudes. *BMC Evol Biol*, 2013; 13:144.
28. Elbehairy MM, Abdelnasser HY, Hanafi RS, et al. An intronic DHCR7 genetic polymorphism associates with vitamin D serum level and incidence of acute coronary syndrome. *Steroids*, 2021; 169:108825.
29. Manousaki D, Mitchell R, Dudding T, et al. Genome-wide Association Study for Vitamin D Levels Reveals 69 Independent Loci. *AJHG*, 2020; 106: 327–37.

BÖLÜM 3



D VİTAMİNİNİN NORMAL SERUM DÜZEYLERİ, D VİTAMİN DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE D VİTAMİNİ YETMEZLİĞİ

Sabiye AKBULUT¹

GİRİŞ

D vitamini kemik yapımında esas rolü oynayan; kalsiyum ve fosfor metabolizması ile kemik hemostazını sağlayan, yağda çözünen ve adipoz dokuda depolanabilen bir prohormondur (1). İlk kez 1921 yılında tanımlanmıştır (2). Günümüzde D vitamini eksikliği dünya çapında artış gösteren yaygın bir halk sağlığı sorunudur (3). Yapılan klinik araştırmalarda hastaların %25-50'sinden daha fazlasında D vitamini eksikliği tespit edilmektedir (1). D vitamininin düşük düzeyleri diabetes mellitus, hipertansiyon, kanser ve otoimmün hastalıkların yer aldığı kronik hastalıklarla da ilişkilidir. D vitamini eksikliği ile sık gözlenen kas-iskelet sistemi hastalıkları, kanser türleri, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları arasında da ilişki bulunmuştur (4).

D vitamini insan organizmasında sınırlı olarak üretilip depolanmaktadır; D vitamini vücudumuza iki yoldan girmektedir; birinci yol ve en güçlü kaynağını

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları AD., sabiye4@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8338-8674



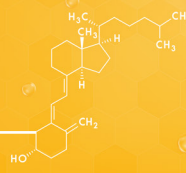
KAYNAKLAR

1. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1430 (1):44–79.
2. Kurt A, Kennel MD, Matthew T, et al. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. In *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85:752-8.
3. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a world wide problem with consequences (Review). *Am J Clin Nutr* 2008;87(Suppl): 1080S-6S.
4. Kıdır V. Cardiovascular and metabolic effects of vitamin D. *J Clin Exp Invest* 2013;4:398-404.
5. Wharton B, Bishop N. Rickets (Review). *Lancet* 2003;362:1389-400
6. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N and Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism and Deficiency: Available Compound and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites* 2021;1: 255. doi.org/10.3390/metabo11040255
7. Doğan M , Doğan AG. Vitamin D yetersizliği ve eksikliğine güncel yaklaşım. *J Health Sci Med* 2019; 2 (2): 58-61.
8. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S–96S
9. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21 (3):319-29
10. Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103: 316–21.
11. Aksu BM , Saryer ET. Kolorektal Kanser ve D Vitamini. *Journal of Health Services and Education* 2020 ;4 (2):39-44.
12. Kendrick J, Targher G, Smits G, Choncho M. 25Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009;205:255–60.
13. Börekçi NÖ. D Vitamini eksikliği ile ilgili güncel bilgiler. *Jour Turk Fam Phy* 2019;10:35-42.
14. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor(VDR) Polymorphism the Culprit? *IMAJ* 2017; 19 (7): 438-43.
15. Raman M, Milestone AN, Walters JR, et al. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 49-62.
16. Bikle DD. Vitamin D: An ancient hormone. *Exp. Dermatol* 2011;20:7-13.
17. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:287-301.
18. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone. *Mol Endocrinol* 2003;17 (5):777-91.
19. Alptekin İM. Anti-Kanser Etkiler Işığında D vitamini ve Kanser. *ACU Sağlık Bil Derg.* 2017;2:70-4.
20. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, et al. Vitamin D inhibit monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012;188 (5):2127-35.
21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
22. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, et al. Vitamin D assay and the definition of hypovitaminosis D: Results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2194–207.



23. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ. Vitamin D deficiency. Is there really a pandemic? *N Engl J Med* 2016;375:1817-9. doi.org/10.1056/NEJMp1608005
24. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing* 2014;43 (5):592-5
25. Thacher TD, Clarke L. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86 (1):50- 60.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2020;13:119-28.
27. Lin LY , Smeeth L, Langan S , Warren-Gash C. Distribution of vitamin D status in the UK: a cross-sectional analysis of UK Biobank. *BMJ Open* 2021;11:e038503. doi:10.1136/bmjopen-2020-038503
28. Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C, et al. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK Biobank participants with those of the general population. *Am J Epidemiol* 2017;186:1026–34.
29. Sirajudeen S, Shah I, Al Menhali A. A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: With Current Evidence on the Gastric Tissues. *Int J Mol Sci.* 2019;20 (15):3832.
30. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-5.
31. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010; 340: b5664.
32. Holick MF: Vitamin D: extraskeletal health (Review). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39: 381-400.
33. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
34. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda 25-OH vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5.
35. Cigerli O, Parıldar H, Unal AD, et al. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr* 2013;16 (7):1306-13.
36. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D and blood pressure connection: update on epidemiologic, clinical, and mechanistic evidence. *Nutr Rev* 2008;66:291-7.
37. Çidem M, Kara S, Sarı H, Özkaya M, Karacan İ. Yaygın kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve risk faktörleri. *J Clin Exp Invest* 2013;4: 488-91.
38. Balk SJ, Council on environmental health; section on dermatology. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescent. *Pediatrics* 2011; 127 (3):791-817.
39. Aypak C, Yıkılkan H, Dicle M, et al. Erişkin Obez Hastalarda D vitamini Düzeyinin Vücut Kitle İndeksi ile İlişkisi. *Haseki Tıp Bülteni* 2013;95-8
40. Ögüş E, Sürer H, Kılınç AŞ, et al. D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi. *Ankara Med J* 2015;15:1-5.
41. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global Vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.

BÖLÜM 4



SERUM D VİTAMİNİNİN ÖLÇÜMÜ

*Andaç UZDOĞAN¹
Çiğdem YÜCEL²*

GİRİŞ

D vitamini, kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazında çok önemli bir rolü olan steroid bir hormondur. D vitamini eksikliğine bağlı olarak çeşitli hastalıklar ve durumlar ortaya çıkmaktadır. Laboratuvarlarda D vitamini düzeyi ölçümünde kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Kitabın bu bölümünde D vitamini ölçüm yöntemleri, D vitamini düzeyini etkileyen faktörler ve referans aralıkları ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmektedir.

D VİTAMİNİ NEDİR

D vitamini yağda eriyen, steroid bir hormondur. Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) iki ana formunu oluşturmaktadır. Vitamin D2; bitkiler, fitoplankton ve mantarlarda bulunan ergosterolün UVB ışınları ile veya

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği, auzdogan@gmail.com ORCID iD: 0000-0003-2950-2680
² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD., yucelcigdem80@gmail.com ORCID iD: 0000-0003-2647-440X



Kısa dönemde (6 hafta) 25(OH)D'nin biyolojik varyasyonu %7'den az olmasına rağmen, yıl boyunca aynı bireyde konsantrasyonları ortalama 40nmol/L kadar değişkenlik göstermektedir (38). Sağlıklı bireylerde D vitamininin biyolojik varyasyonunun %50'sinin kaynağının yaş, cinsiyet, mevsim, VKİ, enlem ve genotip gibi faktörler olduğu belirtilirken, diğer %50'lik kısmı ise direkt D vitamini takviyesi kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (50).

ÖNERİLEN GÜNLÜK ALIM MİKTARLARI (RDA)

RDA; bir gıda maddesi için toplumun %97,5'luk kısmının besin ihtiyacını karşılayacak değeri gösterir. Pediatrik popülasyon, gebeler ve kronik hastalığı olanlarda RDA değerleri değişim göstermektedir. Son yıllarda D vitamini referans aralığı ile ilgili yapılan çalışmalarda; UVB maruziyeti, mevsim, etnik köken, VKİ, yaş, cinsiyet ve kullanılan D vitamini takviyelerinin de hesaba katıldığı prediktif modeller üzerinde çalışılmaktadır. Buna ek olarak, popülasyon bazlı farmakokinetik modeller üzerinde de durulmaktadır (51).

KAYNAKLAR

1. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 1995;61 (3 Suppl):638S-45S.
2. Makris K, Sempos C, Cavalier E. The measurement of vitamin D metabolites: part I-metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Hormones*, 2019. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00169-7>
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007;357 (3):266-81.
4. Jones J. Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scand J Clin Lab Investig Suppl*, 2012;243:7-13.
5. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell*, 1999; 96 (4):507-15.
6. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*, 2016;96 (1):365-408.
7. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J lipid Res*, 2014;55 (1):13-31.
8. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*, 2014;21 (3):319-29.
9. Bailey D, Veljkovic K, Yazdanpanah M, Adeli K. Analytical measurement and clinical relevance of vitamin D (3) C₃-epimer. *Clin Biochem*, 2013;46 (3):190-6.
10. Kamao M, Tatematsu S, Hatakeyama S, et al. C-3 epimerization of vitamin D₃ metabolites and further metabolism of C-3 epimers: 25-hydroxyvitamin D₃ is metabolised to 3-epi-25-hydroxyvitamin D₃ and subsequently metabolised through C-1 α or C-24 hydroxylation. *J Biol Chem*, 2004;279 (16):15897-907.

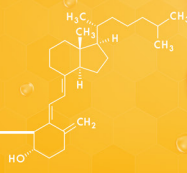


11. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, Grebe SK. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91 (8):3055-61.
12. Zerweck JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*, 2008;87 (4):1087S-91S.
13. Baecher S, Leinenbach A, Wright JA, et al. Simultaneous quantification of four vitamin D metabolites in human serum using high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for vitamin D profiling. *Clin Biochem*, 2012;45 (16-17):1491-6.
14. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011. Washington, DC: National Academies Press
15. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). SACN vitamin D and health report. 2016. Public Health England
16. Haddad JG, Chyu KJ. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab*, 1971;33 (6):992-5.
17. Su Z, Narla SN, Zhu Y. 25-Hydroxyvitamin D: analysis and clinical application. *Clin Chim Acta*, 2014;433:200-5.
18. Bikle DD. Vitamin D assays. *Front Horm Res*, 2018;50:14-30.
19. Jones G, Kaufmann M. Vitamin D metabolite profiling using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016;164:110-4.
20. Farrell CJL, Martin S, McWhinney B, et al. State-of-the-art vitamin D assays: A comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem* 2012;58:531- 42.
21. Fuleihan GH, Bouillon R, Clarke B, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res* 2015;30:1119-33.
22. Carter GD. 25-hydroxyvitamin D: A difficult analyte. *Clin Chem* 2012;58:486-8.
23. Maxwell JD. Seasonal variation in vitamin D. *Proc Nutr Soc* 1994;53:533-43.
24. King L, Dear K, Harrison SL, et al. Investigating the patterns and determinants of seasonal variation in vitamin D status in Australian adults: the Seasonal D Cohort Study. *BMC Public Health* 2016;16 (892).
25. Lanteri P, Lombardi G, Colombini A, Banfi G. Vitamin D in exercise: Physiologic and analytical concerns. *Clin Chim Acta* 2013;415:45-53.
26. Lombardi G, Colombini A, Freschi M, et al. Seasonal variation of bone turnover markers in top-level female skiers. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:433-40.
27. Lombardi G, Corsetti R, Lanteri P, et al. Reciprocal regulation of calcium-/phosphate-regulating hormones in cyclists during the Giro d'Italia 3-week stage race. *Scand J Med Sci Sport* 2014;24:779-87.
28. Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, et al. Vitamin D status of middle-aged women at 65-71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr* 2004;7:327-35.
29. Lamberg-Allardt C, Brustad M, Meyer HE, Steingrimsdottir L. Vitamin D - a systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res* 2013;57:1-31.
30. Mangels AR. Bone nutrients for vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2014;100:469S-75S.
31. Outila TA, Kärkkäinen MU, Seppänen RH, Lamberg-Allardt CJ. Dietary intake of vitamin D in premenopausal, healthy vegans was insufficient to maintain concentrations of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone within normal ranges during the winter in Finland. *J Am Diet Assoc* 2000;100:434-41.
32. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *Lancet* 2010;376 (9736):180-8.



33. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010;19:2739-45.
34. Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, Martineau AR. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:18-29
35. Suaiani NHA, Koplin JJ, Ellis JA, et al. Environmental and genetic determinants of vitamin D insufficiency in 12-month-old infants. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144:445-54.
36. Elkum N, Alkayal F, Noronha F, et al. Vitamin D insufficiency in Arabs and South Asians positively associates with polymorphisms in GC and CYP2R1 genes. *PLoS One* 2014;9:e113102.
37. Signorello LB, Shi J, Cai Q, et al. Common variation in vitamin D pathway genes predicts circulating 25-hydroxyvitamin D levels among African Americans. *PLoS One* 2011;6:e28623.
38. Vuistiner P, Rousson V, Henry H et al. A population-based model to consider the effect of seasonal variation on serum 25(OH)D and vitamin D status. *Biomed Res Int* 2015;2015:168189.
39. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3
40. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med J Aust* 2002;177:149-52.
41. Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of skin pigmentation and hair texture in people of African ancestry. *Dermatol Clin* 2014;32:113-21.
42. Hollis BW, Kamerud JQ, Kurkowsky A, et al. Quantification of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D by radioimmunoassay with 125I-labeled tracer. *Clin Chem* 1996;42:586-92.
43. Kiely M, Cashman KD, and on behalf of the ODIN Consortium. The ODIN project: Development of food-based approaches for prevention of vitamin D deficiency throughout life. *Nutr Bull* 2015;40:235-46.
44. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:17- 25.
45. Krzywanski J, Mikulski T, Krysztofiak H, et al. Seasonal Vitamin D Status in Polish Elite Athletes in Relation to Sun Exposure and Oral Supplementation. *PLoS One* 2016;11:e0164395.
46. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
47. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
48. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
49. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, et al. Working Group of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society ES of A and OA. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2012;196:686-7.
50. Rees JR, Mott L, Barry E, et al. Lifestyle and Other Factors Explain One-Half of the Variability in the Serum 25-Hydroxyvitamin D Response to Cholecalciferol Supplementation in Healthy Adults. *J Nutr* 2016;146:2312-24.
51. Ocampo-Pelland AS, Gastonguay MR, French JF, Riggs MM. Model-based meta-analysis for development of a population-pharmacokinetic (PPK) model for Vitamin D3 and its 25OHD3 metabolite using both individual and arm-level data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2016;43:191-206.

BÖLÜM 5



D VİTAMİNİ BİYİYARARLANIMI VE DOĞAL BESLENME KAYNAKLARI

*Atilla ÇİFCİ¹
Halil İbrahim YAKUT²*

GİRİŞ

D vitamini vücutta depolanabilen ve yağda çözünen bir vitamindir. Dokuda sentezlenerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde gösterdiği etki ve bu etkinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle steroid hormon olarak değerlendirilir. D vitaminine güneş vitamini de denilmektedir. Bunun sebebi vücudumuzdaki D vitamininin %90-95'lik kısmının güneş etkisinde sentezlenmesidir (1). Deride 7-dehidrokolesterol (7-DHK)'den provitamin D3 sentezlenir. Sonra güneş ışığına maruz kalınması ile 25°C ve üzerinde ultraviyole B(UVB) ışınlarının etkisiyle previtamin D3'e ve onun da termal foto izomerizasyon ürünlerine dönüştürülür (2). 7-DHK molekülündeki B halkasının UVB ışınlarına karşılık gelen 290-315 nanometre(nm) aralığındaki fotonların enerjisi (18 mJ/cm²) ile açılabilirdiği düşünülmektedir. D vitamini vücudumuz için hayati öneme

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sosyal Pediatri BD., Ankara Şehir Hastanesi, dratillacifci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1624-9479

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Tıp Fakültesi, Genel Pediatri AD., dibrabimyakut@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6946-4995



ve doğal ya da takviyeli olarak D vitamini içeren gıdalarla beslenmek sağlıklı bir yaşam tarzını sürdürübilmenin önemli şartı olarak kabul edilmektedir (34,35). Sonuçta 1,25 dihidroksivitamin D çok sayıda biyolojik yolu etkilemektedir. Toplumda D vitamini eksikliğinin azaltılması ile ilgili göz önünde bulundurulması gereken genel öneriler şu önemli maddeler halinde sıralanabilir:

- Yeterli miktarda ve sürede güneş ışığına maruz kalınması
- Güneş ışığından yararlanmayı engelleyecek hava kirliliği düzeyine karşı önlemler üzerinde durulması
- Yeterli D vitamini seviyesini koruyan sağlıklı beslenme konusunda farkındalık oluşturulması
- Doğal ekosistemlerin korunması ve sürdürülebilirliğinin sağlanması
- Organik ürün elde edilebilecek doğal kaynakların korunması
- Sürdürülebilir sağlıklı çevre bilincinin yaygınlaştırılması.

Küresel D vitamini eksikliğini ve olumsuz sağlık sonuçlarını önlemek için, bilinçli güneşe maruz kalma önerileri ve gerektiğinde D vitamini takviyesi alınımı teşvik eden gıda takviye programlarını arttırmaya yönelik uygulamalar yapılabilir. Bunun yanı sıra tüm doğal ürünlerde olduğu gibi asıl kaynağın doğadan geldiğinin unutulmaması ve biyolojik çeşitliliğin korunmasına özen gösterilmelidir. Son zamanlarda doğadaki canlılardan insan ihtiyaçlarını karşılamak için organik ürünler elde edilmesi önem kazanmıştır. Doğada pek çok organizmanın, UVB ışınlarının etkisiyle D vitamini türevlerini metabolik ürün olarak sentezlediği veya besin zinciri sonucunda vücudunda biriktirebildiği tespit edilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, hayvansal ya da bitkisel organizmaların yanında mantarlar ve likenlerin de zengin doğal D vitamini kaynağı olabileceği gösterilmiştir. Doğadaki canlılarda D vitamini sentez mekanizmalarının ve biyosentez sürecini etkileyen faktörlerin anlaşılması, bu canlılardan insanların D vitamini kaynağı olarak yararlanabilmesi ve sağlıklı yaşamı desteleyecek doğal ürünlerin elde edilebilmesi önemini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akkoyun HT, Bayramoğlu M, Ekin S, Çelebi F. D vitamini ve metabolizma için önemi. Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg. 2014; 9 (3): 213-9.
2. Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. Proc Natl Aca Sci. 1995; (92); 3124-6.

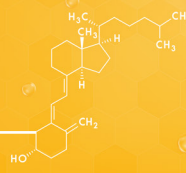


3. Göring H. Biochemistry(First edition). Pleiades Publishing Ltd. 2018. Published in Biokhimiya, Moscow. 83 (11): 1663-72.
4. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinology*. 2013; 5: 51-108.
5. Chubarova N, Zhdanova. Ultraviolet resources over Northern Eurasia. *Journal of Photochemistry and Photobiology B, Biology*. 2013; 127: 38-51.
6. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289: 8-28.
7. Holick MF. Vitamin D and health: Evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2009; 7: 2-19.
8. Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF, et al. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. *Nutrients*. 2015; 7: 1538-64.
9. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014; 20: 71-4.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER). TC Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031. 2016. Ankara.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911-30.
12. Abrams GD, Feldman D, Safran MR. Effects of vitamin D on skeletal muscle and athletic performance. *J Am Acad Orthop Surg* 2018; 26 (8): 278-85.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2019), 14.baskı, Miki Matbaacılık, Ankara 2018.
14. Owens D J, Allison R, Close G L. Vitamin D and the athlete: current perspectives and new challenges. *Sports Med* 2018;48 (1): 3-16.
15. Veronikis AJ, Cevik MB, Allen RH, et al. Evaluation of a ultraviolet b light emitting diode (LED) for producing vitamin D (3) in Human Skin *Anticancer Res* 2020; 40 (2): 719-22.
16. Öhlund I, Lind T, Hernell O, et al. Increased vitamin D intake differentiated according to skin color is needed to meet requirements in young Swedish children during winter: a doubleblind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (1): 105-12.
17. Obbarius A, Berger H, Stengel A, et al. Short-term UVB irradiation significantly increases vitamin D serum concentration in obese patients: a clinical pilot study. *Endocrine*. 2017; 56 (1): 186-95.
18. Chuang LH, Tung YC, Liu SY, et al. Nutritional rickets in Taiwanese children: Experiences at a single center. *J Formos Med Assoc* 2018; 117 (7): 583-7.
19. Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. Vitamin D effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2013; 34: 47-64.
20. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 25: 531-41.
21. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, and Del Valle HB. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
22. Wu J, Zhang Q, Qian S, et al. Effects of deficiency of active vitamin D on bone marrow ablation of femur in mice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019; 33 (1):109-17.
23. Andrukhova O, Bayer J, Schüller C, et al. Klotho lacks an FGF23 independent role in mineral homeostasis. *J Bone Miner Res* 2017; 32 (10): 2049-56.



24. Gürdöl F, Ademoğlu E. *Biyokimya*(İkinci baskı)2010. Sayfa; 880. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. İstanbul.
25. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D vitamin metabolizması ve rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2008; 4: 1-7.
26. Tieu EW, Li W, Chen J, et al. Metabolism of 20-hydroxyvitamin D3 and 20,23-dihydroxyvitamin D3 by rat and human CYP24A1. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 149: 153-65.
27. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 1992; 2: 65-109.
28. Lu X, Chen Z, Mylarapu N, et al. Effects of 1,25 and 24,25 vitamin D on corneal epithelial proliferation, migration and vitamin D metabolizing and catabolizing enzymes. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 16951.
29. Üstüdal M, Karaca L, Türköz Y ve ark. *Biyokimya*. Medipres Matbaacılık Ltd. Şti. Malatya 2003: 170-1.
30. Öncül Börekçi N. D vitamini eksikliği ile ilgili güncel bilgiler. *Jour Turk Fam Phy*. 2019; 10 (1): 35-42.
31. Belorusova AY, Rochel N. Structural studies of vitamin D nuclear receptor ligand-binding properties. *Vitam Horm*. 2016; 100: 83-116.
32. Kutsal GY, Özgüçlü E, Karahan S. Postmenapozal osteoporotik kadınlarda giyim tercihlerinin D vitamini ve kemik mineral dansiteleri üzerine etkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2011; 17; 85-8.
33. Alvarez N, Aguilar-Jimenez W, Rugeles MT. The potential protective role of vitamin D supplementation on HIV-1 infection. *Front Immunol*. 2019; 10: 2291.
34. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (4): 1080-6.
35. Keegan Raphael-John, Lu Z, Bogusz JM, Williams JE et al. Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. *Dermato-Endocrinology*. 2013; 5 (1): 165-76.
36. Holick M F. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
37. Cardwell G, Bornman JF, James AP, Black LJ. A review of mushrooms as a potential source of dietary vitamin. *Nutrients*, 2018; 10: 1498.
38. Black LJ, Lucas RM, Sherriff JL, et al. In pursuit of vitamin D in plants. *Nutrients*. 2017; 9: 136.
39. Björn LO, Wang T. Vitamin D in an ecological context. *Int J Circumpolar Health*. 2000; 59 (1): 2
40. Razzaque MS. Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 180: 81-6.
41. Kendirli T, Yıldızdaş D, Karaböcüoğlu M. Çocuk yoğun bakım birimleri için kılavuz: Çocuk acil tıp ve yoğun bakım derneği önerileri. *Türk Pediatri Arşivi* 2006.
42. *Türkomp Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı*. <http://www.turkomp.gov.tr>.2021.

BÖLÜM 6



SİSTEMİK D VİTAMİNİ TEDAVİ AJANLARI, BİYOYARARLANIMI VE TEDAVİ YÖNETİMİ

Işıl Deniz OĞUZ'

GİRİŞ

D vitamini kalsiyum homeostazisi ve kemik metabolizmasında rolü olan önemli bir vitamindir. Eksikliği çocuklarda osteomalazi ve rikets; erişkinlerde ise osteomalazi ve osteoporozu neden olur (1). Bunun dışında D vitamini eksikliğini kanser, kalp damar hastalıkları, diyabet, otoimmün hastalıklar ve depresyon ile de ilişkisi gösterilmiştir (1). D vitamini içeren gıdaların az olması nedeniyle %10- 20 gibi az bir kısım beslenme yoluyla takviye edilir. D vitaminin %80-90'ı UVB ışınları etkisiyle deride sentezlenir (2). Serum 25 hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyinin 30ng/ml'nin üzerinde olması beklenir. 20-30 ng/ml yetersiz D vitamini, 20 ng/ml'nin altındaki değerler ise D vitamini eksikliğini gösterir. 10 ng/ml'nin altındaki değerler ciddi eksikliği gösterir. D vitamini düzeyinin 150 ng/ml'nin üzerinde olması durumunda ise D vitamini intoksikasyonundan bahsedilebilir (3).

D vitamini eksikliği dünya çapında çok yüksek oranlarda görülmektedir. Yetersiz çalışmalar ve veriler olmakla birlikte dünya da yaklaşık 1 milyar kişide D

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., isildenizoguz@yahoo.com.tr
ORCID ID: 0000-0001-8628-6107



KAYNAKLAR

1. Sizar O, Khare S, Goyal A, et al. Vitamin D Deficiency. in StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. (2021).
2. Gogas Yavuz D, Akalın A, Alış M, et al. Osteoporoz Ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tani Ve Tedavi Kılavuzu. (14. baskı). Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. (2018).
3. Börekçi NÖ. D Vitamini eksikliği ile ilgili güncel bilgiler. Jour Turk Fam Phy. 2019;10:35-42.
4. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;144 Pt A:138-45. Doi.10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
5. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. Crit Rev Food Sci Nutr. 2015;55:1193-205. Doi.10.1080/10408398.2012.688897.
6. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012;95:1357-64. Doi.10.3945/ajcn.111.031070.
7. Acarkand T. D vitamini. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi. 2015;9:5-8.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96:1911-30.
9. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006;92:4-8. Doi.10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016.
10. Reboul E, Borel P. Proteins involved in uptake, intracellular transport and basolateral secretion of fat-soluble vitamins and carotenoids by mammalian enterocytes. Progress in lipid research. 2011;50:388-402.
11. Balcı C, Toktaş N. D vitamini sentezi, metabolizması ve sağlık üzerine etkileri. Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi.6:34-47.
12. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. The American journal of clinical nutrition. 2006;84:694-7.
13. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93:3015-20.
14. Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review. Molecular nutrition & food research. 2010;54:1055-61.
15. Coelho IMG, Andrade LDd, Saldanha L, et al. Bioavailability of vitamin D3 in non-oily capsules: the role of formulated compounds and implications for intermittent replacement. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2010;54:239-43.
16. Mulligan GB, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. Journal of Bone and Mineral Research. 2010;25:928-30.
17. Wagner D, Sidhom G, Whiting SJ, et al. The bioavailability of vitamin D from fortified cheeses and supplements is equivalent in adults. The Journal of nutrition. 2008;138:1365-71.
18. Hollander D, Muralidhara K, Zimmerman A. Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo: influence of fatty acids, bile salts, and perfusate pH on absorption. Gut. 1978;19:267-72.
19. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, et al. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. The American journal of clinical nutrition. 2003;77:1478-83.

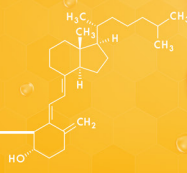


20. Raimundo FV, Faulhaber GAM, Menegatti PK, et al. Effect of high-versus low-fat meal on serum 25-hydroxyvitamin D levels after a single oral dose of vitamin D: a single-blind, parallel, randomized trial. *International journal of endocrinology*. 2011;2011: 809069.
21. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, et al. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013;28:194-208. Doi.10.1177/0884533612467824.
22. Tonstad S, Knudtson J, Sivertsen M, et al. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics*. 1996;129:42-9.
23. Tsang RC, Roginsky MS, Mellies MJ, et al. Plasma 25-hydroxy-vitamin D in familial hypercholesterolemic children receiving colestipol resin. *Pediatric research*. 1978;12:980-2.
24. Schwarz KB, Goldstein PD, Witztum JL, et al. Fat-soluble vitamin concentrations in hypercholesterolemic children treated with colestipol. *Pediatrics*. 1980;65:243-50.
25. Schwartz J. Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2009;85:198-203.
26. Lems W, Jacobs J, Van Rijn H, et al. Changes in calcium and bone metabolism during treatment with low dose prednisone in young, healthy, male volunteers. *Clinical rheumatology*. 1995;14:420-4.
27. Zerwekh JE, Emkey RD, Harris Jr E. Low-dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: Effect on vitamin D metabolism. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1984;27:1050-2.
28. Hahn T, Halstead L, Haddad Jr J. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients receiving chronic corticosteroid therapy. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1977;90:399-404.
29. Lund B, Storm T, Melsen F, et al. Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long-term glucocorticoid treatment. *Clinical rheumatology*. 1985;4:143-9.
30. Bikle DD, Halloran B, Fong L, et al. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76:456-61.
31. Korkusuz R, Aydın ÖA, Karaosmanoğlu HK, et al. HIV/AIDS hastalarında D vitamini eksikliğinin sıklığı ve kemik mineral dansitesi ile ilişkisi. *Turk J Osteoporos*. 2012;18:0-0.
32. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72:690-3.
33. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:842-56. Doi.10.1093/ajcn/69.5.842.
34. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80:1052-8.
35. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61:1140-5.
36. Tjellesen L, Hummer L, Christiansen C, et al. Serum concentration of vitamin D metabolites during treatment with vitamin D2 and D3 in normal premenopausal women. *Bone and mineral*. 1986;1:407-13.
37. Vieth R, Chan P-CR, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73:288-94.



38. Viljakainen HT, Natri AM, Kärkkäinen M, et al. A Positive Dose–Response Effect of Vitamin D Supplementation on Site-Specific Bone Mineral Augmentation in Adolescent Girls: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled 1-Year Intervention. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21:836-44.
39. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcified tissue international*. 1992;51:105-10.
40. Diamond TH, Ho KW, Rohl PG, et al. Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. *Medical Journal of Australia*. 2005;183:10-2.
41. İlaçBak (2021)Adında Vitamin D geçen etken maddeler. (27.06,2021 tarihinde <https://ilacbak.com/ara.php?arama=vitamin+D> adresinden ulaşılmıştır)
42. Özkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *The Turkish journal of pediatrics*. 2012;54:93.
43. Manteca JM, Sala AS, Alfonso GO, et al. Vitamin D intoxication in 3 cases of hypothyroidism. *Revista clinica espanola*. 1983;171:297-9.
44. Marins TA, Galvão TdFG, Korkeş F, et al. Vitamin D intoxication: case report. *Einstein (São Paulo)*. 2014;12:242-4.
45. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550. Doi.10.3389/fendo.2018.00550.
46. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88:582S-586S.
47. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96:53-8.
48. Döneray H, Özkan B, Özkan A, et al. The clinical and laboratory characteristics of vitamin D intoxication in children. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2009;39:1-4.
49. Lhamo Y, Chugh PK, Tripathi C. Vitamin D supplements in the Indian Market. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2016;78:41.
50. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;Cd007470. Doi.10.1002/14651858.CD007470.pub3.
51. Yavuz D, Türkan M, Yavuz R, et al. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nütrisyonel D Vitamini Kullanımı. *Ankara Medical Journal*. 2014;14.
52. Tibet H, Cesur, E, Rakıcı D, D et al. *Vademecum Modern ilaç rehberi*. (45.baskı) İstanbul: Vademecum Yay. A.Ş. (2020).

BÖLÜM 7



TOPIKAL D VİTAMİNİ TEDAVİSİ, TEDAVİ YÖNETİMİ VE KULLANILDIĞI HASTALIKLAR

Dursun TÜRKMEN¹

GİRİŞ

Deride D vitamini analogları biyolojik aktivitelerini diğer hücre tiplerine ek olarak keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar ve T hücrelerinin dahil olduğu hedef hücreler üzerindeki D vitamini reseptörleri (VDR) ile etkileşime girerek gösterirler (1, 2). Vitamin D'nin ayrıca immünomodülatör etkileri de vardır. Yapılan çalışmalarda kalsipotriolle tedavi edilen psöriyatik plaklarda antienflamatuvar ve immünoşüpresif bir sitokin olan IL-10 seviyesinin arttığı ve proenflamatuvar bir sitokin olan IL-8 seviyesinin ise azaldığı gösterilmiştir (3).

Topikal D₃ vitamini ilk olarak 1994 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından plak tipi psöriyazis tedavisi için onaylanmıştır (4). Şu anda Kuzey Amerika'da kalsipotriol ve kalsitriol olarak mevcuttur. Kalsipotriol, takalsitol ve maksakalsitolün VDR'ler için kalsitriole (1,25 (OH)₂D₃) benzer afiniteye sahip olduğu ve bu nedenle eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir (5). Bununla bir-

¹ Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., dursunturkmen44@gmail.com ,
ORCID iD: 0000-0001-9076-4669



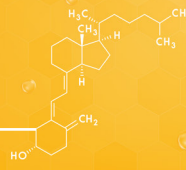
KAYNAKLAR

1. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology*. London, New York: Mosby; 2003: 127–38.
2. Milde P, Hauser U, Simon T, et al. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in normal and psoriatic skin. *J Invest. Dermatol*. 1991;97:230–9.
3. Kang S, Yi S, Griffiths CE, et al. Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. *Br J Dermatol*. 1998 Jan;138 (1):77-83. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02029.x.
4. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320:963–7.
5. Takahashi H, Ibe M, Kinouchi M, et al. Similarly potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci* 2003;31:21–8.
6. Berth-Jones J, Hutchinson PE. Vitamin D analogues and psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;127:71–8.
7. Bleiker TO, Bourke JF, Mumford R, Hutchinson PE. Long-term outcome of severe chronic plaque psoriasis following treatment with high-dose topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1998;139:285–6.
8. Wat H, Dytoc M. Off-label uses of topical vitamin D in dermatology: a systematic review. *J Cutan Med Surg*. 2014 Mar-Apr;18 (2):91-108.
9. Uliasz A, Lebwohl M, Erdem T. Diğer Topikal Tedaviler. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), Sarıcaoğlu H, Başkan EB (çeviri editörleri). *Dermatoloji*. Türkçe 1. Baskı. (cilt 1) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;1991-2003.
10. Rizova E, Corroller M. Topical calcitriol--studies on local tolerance and systemic safety. *Br J Dermatol*. 2001 Apr;144 Suppl 58:3-10. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.144s58003.x.
11. Müller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunol Lett*. 1991 May;28 (2):115-20. doi: 10.1016/0165-2478 (91)90108-m.
12. Larsen CG, Kristensen M, Paludan K, et al. 1,25(OH)2-D3 is a potent regulator of interleukin-1 induced interleukin-8 expression and production. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 May 15;176 (3):1020-6. doi: 10.1016/0006-291x (91)90384-j.
13. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol*. 2011;3 (3):180-6. doi: 10.4161/derm.3.3.17534.
14. Queille-roussel C, Duteil L, Parneix-spake A, et al. The safety of calcitriol 3 microg/g ointment. Evaluation of cutaneous contact sensitization, cumulative irritancy, photoallergic contact sensitization and phototoxicity. *Eur J Dermatol*. 2001;11:219–24.
15. Kragballe K, Wildfang IL. Calcipotriol (MC 903), a novel vitamin D3 analogue stimulates terminal differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 1990;282 (3):164-7.
16. Cather J, Menter A. Novel therapies for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 159–73.
17. Binderup L, Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochem Pharmacol*. 1988;37 (5):889-95.



18. Ramsay CA, Berth-Jones J, Brundin G, et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology*. 1994;189 (3):260-4.
19. Mortensen L, Kragballe K, Wegmann E, et al. Treatment of psoriasis vulgaris with topical calcipotriol has no short-term effect on calcium or bone metabolism. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol*. 1993 Aug;73 (4):300-4.
20. Kragballe K, Gjertsen BT, De Hoop D, et al. Doubleblind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1991; 337: 193–6.
21. Pariser DM, Pariser RJ, Breneman D, et al. Calcipotriene ointment applied once a day for psoriasis: a double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Arch Dermatol*. 1996;132 (12):1527.
22. Stadler R, Bohmeyer J. (Regarding the effectiveness and tolerability of a cream containing calcipotriol (PsorcutanH) in the treatment of psoriasis vulgaris.) *Z Hautkr*. 1998;73:593–6.
23. Schlehaider UK, Kowalick L. Cream based calcipotriol for the treatment of ‘inverse’ psoriasis and seborrheic dermatitis. *Aktuelle Derm*. 1996;22:345–8.
24. Segært S, Duvold LB. Calcipotriol cream: a review of its use in the management of psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2006;17 (6):327-37. doi: 10.1080/09546630600999219.
25. Pauluzzi P, Doria A, Nobile C, Trevisan G. Calcipotriol cream in childhood psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 1999;8:119–21.
26. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg/g ointment and calcipotriol 50 microg/g ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003; 148:326-33.
27. Komine M, Watabe Y, Shimaoka S, et al. The action of a novel vitamin D3 analogue, OCT, on immunomodulatory function of keratinocytes and lymphocytes. *Arch Dermatol Res*. 1999;291 (9):500-6. doi: 10.1007/s004030050444.
28. Barker JN, Ashton RE, Marks R, et al. Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. *Br J Dermatol* 1999; 141: 274–278.
29. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat*. 2003 Jan;14 (1):8-13. doi: 10.1080/09546630305545.
30. Hau CS, Shimizu T, Tada Y, et al. The vitamin D3 analog, maxacalcitol, reduces psoriasiform skin inflammation by inducing regulatory T cells and downregulating IL-23 and IL-17 production. *J Dermatol Sci*. 2018 Nov;92 (2):117-126. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.08.007.
31. Kim WJ, Song M, Ko HC, et al. Topical tacalcitol ointment can be a good therapeutic choice in erythromelanosus follicularis faciei et colli. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Aug;67 (2):320-1.
32. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347 (1-2):80-9.
33. Dua I, Aggarwal K, Jain VK. Comparative evaluation of efficacy and safety of calcipotriol versus tacalcitol ointment, both in combination with NBUVB phototherapy in the treatment of stable plaque psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017 Sep;33 (5):275-81.
34. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015 Apr;54 (4):383-92.
35. Van de Kerkhof PC, Berth-Jones J, Griffiths CE, et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 414–22.

BÖLÜM 8



DERİDE D VİTAMİNİ SENTEZİ MEKANİZMALARI

*Abdullah DEMİRBAŞ¹
Ömer Faruk ELMAŞ²*

GİRİŞ

D vitamini iskelet sisteminde kalsiyum ve fosfor metabolizmasında majör rol oynayan, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları olan yağda çözünen bir prohormon steroiddir. İskelet sistemi dışında kardiyovasküler hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kanserler, enfeksiyonlar ve reproduktif sistem hastalıkları ve dermatolojik hastalıklarla da ilişkili olduğu bulunmuştur (1).

D vitaminin asıl görevi bağırsak, kemik ve böbrekten kalsiyum ve fosfor emilimini sağlamaktır. Serum kalsiyum ve fosfor seviyelerini dengede tutarak kemik sağlığının korunmasına yardımcı olur. İskelet sistemi etkileri dışında vücutta hemen her hücrede D vitamini reseptörlerinin ekspresyonunu sağlar. D vitamini reseptörleri hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozisi kontrol eder. Ayrıca hücre büyümesinin modülasyonu, nöromuskuler sistem, immün sistem ve infla-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., abduallah_demrba@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-3419-9084

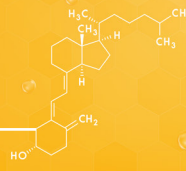
² Doç. Dr., Medicana International İstanbul hastanesi, Dermatoloji Kliniği, omerfarukmd@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5474-6508



KAYNAKLAR

1. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: an update for dermatologists. *American journal of clinical dermatology*. 2018;19 (2):223-235.
2. Matsui MS. Vitamin D Update. *Current Dermatology Reports*. 2020:1-8.
3. Navarro-Triviño F, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the skin: a review for dermatologists. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2019;110 (4):262-272.
4. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: what should a dermatologist know? *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2019;154 (6):669-680.
5. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92 (1):4-8.
6. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21 (18):6573.
7. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Archives of disease in childhood*. 2016;101 (2):190-192.
8. Bikle DD. Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *Journal of the Endocrine Society*. 2020;4 (2):bvz038.
9. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin pharmacology and physiology*. 2018;31 (2):74-86.

BÖLÜM 9



GÜNEŞTEN KORUYUCU KULLANIMI VE D VİTAMİNİ

*Nursel DİLEK¹
Yunus SARAL²*

ULTRAVİYOLE VE FOTOBİYOLOJİ

Gün ışığı ultraviyole (290-400 nm), görünür (400-700 nm) ve infrared (>700 nm) radyasyondan oluşur. Yüzeyle ulaşan radyasyonun %5'ini ultraviyole (UV) oluşturur (Tablo 1). Uzun dalga boyları kısa dalga boylarına göre daha fazla deriye nüfus eder. UVA, UVB'den daha fazla dermise penetre olur. Radyasyonu absorbe eden birleşiklere kromofor denir. Deride bilinen kromoforlar DNA (maksimum 260 nm absorbe eder), porfirinler (maksimum 400 nm-410 nm absorbe eder) ve melanindir (maksimum absorpsiyon UVC aralığıdır). Kromoforlar fotonun enerjisini absorbe eder ve çekirdeğin etrafındaki yörüngelerde bulunan elektronlar absorbe edilen enerji ile bir üst yörüngeye geçer. Bu döngüde bir değişiklik olmazsa singlet durumu, değişiklik olursa triplet durumu adı verilir. Bu foto uyarılma sonucu fotopro adı verilen yeni bir kimyasalın oluşumuyla

¹ Prof. Dr. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., nur.dilek@hotmail.com
ORCID iD: 0000-0003-3576-2796

² Prof. Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., yunussaral23@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0002-9557-1265



mamaktadır. Bu nedenle günümüzde vitamin D'nin oral alımı daha güvenli bir yol gibi görünmektedir (6).

KAYNAKLAR

1. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 119-31.
2. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A, et al. Characterizing facial skin ageing in humans: Disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 318586.
3. Lyons AB, Trullas C, Kohli I, et al. Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84 (5): 1393-7.
4. Pilkington SJ, Belden S, Miller RA. The tricky tear trough: a review of topical cosmeceuticals for periorbital skin rejuvenation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8 (9): 39-47.
5. Romanhole RC, Fava ALM, Tundisi LL, et al. Unplanned absorption of sunscreen ingredients: Impact of formulation and evaluation methods. *Int J Pharm.* 2020 Dec 15;591:120013.
6. Ransohoff KJ, Epstein EH, Tang JY. Vitamin D and Skin Cancer. *Vitamin D, Volume 2: Health, Disease and Therapeutics, Fourth Edition.* Elsevier Inc. All rights reserved. 2018: 863-74.
7. World Health Organization. http://www.who.int/uv/sun_protection/en/.
8. Marks Jr JG, Miller JJ. *Dermatologic Therapy and Procedures.* Sixth ed, Elsevier, China, 2019: 29-34.
9. Sabzevari N, Qiblawi S, Norton SA, Fivenson D. Sunscreens: UV filters to protect us: Part 1: Changing regulations and choices for optimal sun protection. Nina Sabzevari. *International Journal of Women's Dermatology Int J Womens Dermatol* 2021; 23; 7 (1): 28-44.
10. Navarro-Triviño FJ, Santiago SA, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2019; 110 (4): 262-72.
11. Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract* Jan-Feb 2013; 19 (1): 120-8.
12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 (3): 266-81.
13. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D and 25-hydroxyvitamin: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (6): 1108-10.
14. Libon F, Cavalier E, Nikkels AF. Skin color is relevant to vitamin D synthesis. *Dermatology.* 2013; 227: 50.
15. Rüniger TM. Cutaneous Photobiology. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology Vol. 1, 9th ed.* New York, NY: McGraw-Hill, 2019: 265-88.
16. Moll PR, Sander V, Frischauf AM, Richter K. Expression profiling of vitamin D treated primary human keratinocytes. *J Cell Biochem* 2007; 100 (3): 574-92.
17. Hu L, Bikle DD, Oda Y. Reciprocal role of vitamin D receptor on beta-catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144(Pt A): 237-41.
18. Norval M, Björn LO, de Gruijl FR. Is the action spectrum for the UV-induced production of previtaminD3 in human skin correct? *Photochem Photobiol Sci* 2010 Jan;9 (1):11-7.
19. Beleza S, Santos AM, McEvoy B, et al. The timing of pigmentation lightening in Europeans. *Mol Biol Evol* 2013; 30 (1): 24-35.
20. He H, Li A, Li S, et al. Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). *Biomed Pharmacother* 2021; 134: 111161.

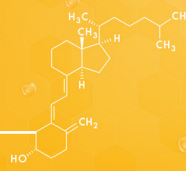


21. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum-a under strict sun protection. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69 (6): 693-6.
22. Gentzsch S, Kern JS, Loeckermann S, et al. Iatrogenic vitamin D deficiency in a patient with Gorlin syndrome: the conundrum of photoprotection. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94 (4): 459-60.
23. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (5): 842-56.
24. Armas LA, Dowell S, Akhter M, et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (4): 588-93.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911-30.
26. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (2): 301-17.
27. Bikle DD. Vitamin D and skin cancer. *J Nutr* 2004; 134 (12): 3472S-8S.
28. Wicherts IS, Boeke AJ, van der Meer IM, et al. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2011; 22 (3): 873-82.
29. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (11): 4952-6.
30. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (6): 2130-5.
31. Gonzalez G. Vitamin D status among healthy postmenopausal women in South America. *Dermatoendocrinol* 2013; 5 (1): 117-20.
32. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Vitamin D status: multifactorial contribution of environment, genes and other factors in healthy Australian adults across a latitude gradient. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 300-8.
33. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62 (6): 929.e1-9.
34. Hartley M, Hoare S, Lithander FE, et al. Comparing the effects of sun exposure and vitamin D supplementation on vitamin D insufficiency, and immune and cardio-metabolic function: the Sun Exposure and Vitamin D Supplementation (SEDS) Study. *BMC Public Health* 2015; 15: 115.
35. Wehner MR, Chren MM, Nameth D, et al. International prevalence of indoor tanning: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol (Chic Ill)* 2014; 150 (4): 390-400.
36. Robinson JK, Kim J, Rosenbaum S, Ortiz S. Indoor tanning knowledge, attitudes, and behavior among young adults from 1988-2007. *Arch Dermatol* 2008; 144 (4): 4848.
37. Nilsen LT, Hannevik M, Veierod MB. UV exposure from indoor tanning devices: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2016; 174 (4): 730-40.
38. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e5909.
39. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (5): 847-57.
40. Damian DL, Matthews YJ, Phan TA, Halliday GM. An action spectrum for ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Br J Dermatol* 2011; 164 (3): 657-9.



41. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (3): 257-63.
42. Marks R, Foley PA, Jolley D, et al. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population: results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 1995; 131 (4): 415-21.
43. Sayre RM, Dowdy JC. Darkness at noon: sunscreens and vitamin D3. *Photochem Photobiol.* 2007; 83 (2): 459-63.
44. Kimlin M, Harrison S, Nowak M, et al. Does a high UV environment ensure adequate vitamin D status? *J Photochem Photobiol B.* 2007; 89 (2-3): 139-47.
45. Farrerons J, Barnadas M, Rodriguez J, et al. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol.* 1998; 139 (3): 422-7.

BÖLÜM 10



D VİTAMİNİNİN DERİ YAPISI VE FİZYOLOJİSİNE ETKİSİ

Pelin HIZLI¹

GİRİŞ

D vitamini yağda çözünen ve birçok sistem için gerekli olan oldukça önemli bir vitamindir (1). D vitamininin temel görevi kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayarak, kemik metabolizmasını kontrol etmek olsa da bunun dışında birçok hücreyel fonksiyon için oldukça önemli rol oynamaktadır. Kemikler dışında, kardiyovasküler sistem, nörolojik sistem, üreme sistemi ve deri gibi birçok sistemin fonksiyonunda D vitamini oldukça önemlidir (2). Bütün bu fonksiyonlara etkisiyle tüm vücutta homeostazisin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır (3).

D vitaminin 2 ana kaynağı bulunmaktadır. En önemli kaynak güneş maruziyeti ile epidermisten sentezdir. İkinci kaynak ise besinlerden ve takviye edici ürünlerden oral alımdır (4). Bu anlamda deri, D vitamininin hem güneş ışınlarının etkisi ile sentez ve aktive edildiği hem de fonksiyonunda D vitaminin önemli olduğu hedef bir organdır (1).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD., pelinhizli@gmail.com
ORCID iD: 0000-0001-8919-3125



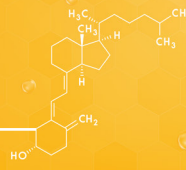
KAYNAKLAR

1. Vanchinathan V, Lim HW. A dermatologist's perspective on vitamin D. *Mayo Clin Proc.* 2012;87 (4):372-80.
2. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: what should a dermatologist know? *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154 (6):669-680.
3. Piotrowska A, Wierzbicka J, Zmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol.* 2016;63 (1):17-29.
4. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19 (2):223-235.
5. Bikle DD. Vitamin D and the skin. *J Bone Miner Metab.* 2010;28 (2):117-30.
6. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33 (3):456-92.
7. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)2D: interacting drivers of epidermal differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90 (1-5):355-60.
8. Bikle DD, Xie Z, Tu CL. Calcium regulation of keratinocyte differentiation. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2012;7 (4):461-472.
9. Hawker NP, Pennypacker SD, Chang SM, et al. Regulation of human epidermal keratinocyte differentiation by the vitamin D receptor and its coactivators DRIP205, SRC2, and SRC3. *J Invest Dermatol.* 2007;127 (4):874-80.
10. Pillai S, Bikle DD, Su MJ, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates the phosphatidylinositol signaling pathway in human keratinocytes by increasing phospholipase C levels. *J Clin Invest.* 1995;96 (1):602-9.
11. Rougui Z, Pavlovitch J, Rizk-Rabin M. In vivo effects of vitamin D on the proliferation and differentiation of rat keratinocytes. *J Cell Physiol.* 1996;168 (2):385-94.
12. Elias PM, Ahn SK, Denda M, et al. Modulations in epidermal calcium regulate the expression of differentiation-specific markers. *J Invest Dermatol.* 2002;119 (5):1128-36.
13. Bikle DD, Pillai S. Vitamin D, calcium, and epidermal differentiation. *Endocr Rev.* 1993;14 (1):3-19.
14. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94 (1):26-34.
15. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38 (1):141-60.
16. James K. Human monoclonal antibodies and engineered antibodies in the management of cancer. *Semin Cancer Biol.* 1990;1 (3):243-53.
17. Kıldır M. D vitamininin immün sistem, deri ve kanser ile ilişkisi. *Med J SDU.* 2013;20 (4):158-161.
18. Shahriari M, Kerr PE, Slade K, et al. Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol.* 2010;28 (6):663-8.
19. Bell E. Vitamin D 3 promotes immune function in the skin. *Nature Reviews Immunology.* 2007;7 (3):174-175.
20. Yuan K, Lu Y. Immunological role of vitamin D in skin diseases and carcinoma. *Oncomedicine.* 2017;2:52-60.
21. Oda Y, Uchida Y, Moradian S, et al. Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol.* 2009;129 (6):1367-78.
22. Gombart AF, Borregaard N, Koefler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.* 2005;19 (9):1067-77.



23. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol.* 2007;16 (7):618-25.
24. Reddy KK. Vitamin D level and basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma risk. *J Invest Dermatol.* 2013;133 (3):589-592.
25. Burns EM, Elmets CA, Yusuf N. Vitamin D and skin cancer. *Photochem Photobiol.* 2015;91 (1):201-9.
26. Mason RS, Sequeira VB, Dixon KM, et al. Photoprotection by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D and analogs: further studies on mechanisms and implications for UV-damage. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121 (1-2):164-8.
27. Ombra MN, Paliogiannis P, Doneddu V, et al. Vitamin D status and risk for malignant cutaneous melanoma: recent advances. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26 (6):532-541.
28. Zhao XZ, Yang BH, Yu GH, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) genes and skin cancer risk in European population: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2014;306 (6):545-53.
29. Amor KT, Rashid RM, Mirmirani P. Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol Online J.* 2010;16 (2):3.
30. Reichrath J, Schilli M, Kerber A, et al. Hair follicle expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors during the murine hair cycle. *Br J Dermatol.* 1994;131 (4):477-82.
31. Damiani G, Conic R, Orlando G, et al. Vitamin D in trichology: a comprehensive review of the role of vitamin D and its receptor in hair and scalp disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155 (2):190-197.
32. Baltalarli B, Bir F, Demirkan N, et al. The preventive effect of vitamin D3 on radiation-induced hair toxicity in a rat model. *Life Sci.* 2006;78 (14):1646-51.
33. Nayak K, Garg A, Mithra P, et al. Serum Vitamin D3 Levels and Diffuse Hair Fall among the Student Population in South India: A Case-Control Study. *Int J Trichology.* 2016;8 (4):160-164.
34. Gerkowicz A, Chyl-Surdacka K, Krasowska D, et al. The Role of Vitamin D in Non-Scarring Alopecia. *Int J Mol Sci.* 2017;18 (12):2653.
35. Kramer C, Seltmann H, Seifert M, et al. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;113 (1-2):9-16.
36. Yildizgoren MT, Togrul AK. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermatoendocrinol.* 2014;6 (1):e983687.
37. Zouboulis CC, Baron JM, Bohm M, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol.* 2008;17 (6):542-51.
38. Koike N, Stumpf WE. Sweat gland epithelial and myoepithelial cells are vitamin D targets. *Exp Dermatol.* 2007;16 (2):94-7.
39. Stumpf WE, Privette TH. The steroid hormone of sunlight soltriole (vitamin D) as a seasonal regulator of biological activities and photoperiodic rhythms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;39 (2):283-9.

BÖLÜM 11



DERİ YAŞLANMASI VE D VİTAMİNİ

Ülker GÜL¹

GİRİŞ

D vitamininin (DV) ana görevi kalsiyum ve fosfor dengesini düzenleyerek kemik homeostazını sağlamaktır. DV kemiklerimiz üzerindeki etkisinin ötesinde, insan sağlığı üzerinde çok yönlü prohormon gibi etki yapmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hemen hemen tüm dokuların fonksiyonlarında etkili olduğu ve böylece organizmanın homeostazisinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Bu dokulardan en önemlisi ‘deri’dir (1,2).

Organizmada etkili olan DV'nin 2 kaynağı vardır: Deride sentezlenen kolekalsiferol (D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (D2). DV'nin kaynağı %90-95 oranında deridir; güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Deri, biyolojik olarak aktif DV'yi sentezleyebilen tek hedef dokudur (1,2).

Doku yaşlanmasını önlemede ‘gençlik çeşmesi’ olarak da isimlendirilen farmakolojik ajanların belirlenmesi için birçok araştırma yapılsa da henüz gerçek ‘gençlik çeşmesi’ tespit edilememiştir. Ancak son yıllarda DV'nin deri dahil bir-

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, ulkerkul@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-4203-7998



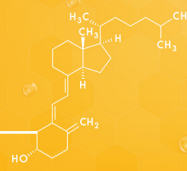
KAYNAKLAR

1. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2014.01.011> (file:///C:/Users/latif/Downloads/Vitamin_D_and_the_Skin_Focus_on_a_Complex_Relation.pdf adresinden 31.01.2022 tarihinde alındı)
2. Reichrath J. Unravelling of hidden secrets. The role of vitamin D in skin aging. *Dermato-Endocrinology.* 2012;4 (3): 241-4.
3. Ata AM, Kara M, Kara Ö, et al. Ultrasonographic measurements of the skin, fat and muscle in vitamin D deficiency. *Int J Clin Pract.* 2020;74 (6):e13494.
4. Slominski AT, Kim TK, Li W, Tuckey RC. Classical and non-classical metabolic transformation of vitamin D in dermal fibroblasts. *Exp Dermatol.* 2016; 25: 231-2.
5. Slominski AT, Kim TK, Li W, et al. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. *J Steroid Biochem. Mol Biol.* 2014; 144PA: 28-39.
6. Krämer C, Seltmann H, Seifert M, et al. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009; 113: 9-16.
7. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989;2 (8671):1104-5.
8. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. The impact of vitamin D on skin aging. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 9097.
9. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, et al. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int.* 2019; 122: 67-90.
10. Scott JF, Das LM, Ahsanuddin S, et al. Oral Vitamin D rapidly attenuates inflammation from sunburn: An interventional study. *J Investig. Dermatol.* 2017; 137: 2078-86.
11. Chairprasongsuk A, Janjetovic Z, Kim TK, et al. Protective effects of novel derivatives of vitamin D3 and lumisterol against UVB-induced damage in human keratinocytes involve activation of Nrf2 and p53 defense mechanisms. *Redox Biol.* 2019; 24: 101206.
12. Janjetovic Z, Tuckey RC, Nguyen MN, et al. 20,23-dihydroxyvitamin D3, novel P450scc product, stimulates differentiation and inhibits proliferation and NF-kappaB activity in human keratinocytes. *J Cell Physiol.* 2010; 223: 36-48.
13. Janjetovic Z, Zmijewski MA, Tuckey RC, et al. 20-Hydroxycholecalciferol, product of vitamin D3 hydroxylation by P450scc, decreases NF-kappaB activity by increasing IkappaB alpha levels in human keratinocytes. *PLoS ONE* 2009, 4, e5988.
14. Chairprasongsuk A, Janjetovi, Z, Kim TK, et al. Photoproducts of pre-vitamin D3, protect human keratinocytes against UVB-induced damage. *Int J Mol Sci.* 2020, 21, 9374.
15. Scott JF, Das LM, Ahsanuddin S, et al. Oral vitamin D rapidly attenuates inflammation from sunburn: An interventional study. *J Investig Dermatol.* 2017; 137: 2078-86.
16. Tremezaygues L, Sticherling M, Pfohler C, et al. Cutaneous photosynthesis of vitamin D: An evolutionary highly-conserved endocrine system that protects against environmental hazards including UV-radiation and microbial infections. *Anticancer Res.* 2006; 26: 2743-8.
17. De Silva WGM, Abboud M, Yang C, et al. Protection from ultraviolet damage and photocarcinogenesis by Vitamin D compounds. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1268: 227-53.
18. Abiri B, Vafa MR. Vitamin D and muscle sarcopenia in aging. Ed. Guest PC. *Clinical and Preclinical Models for Maximizing Healthspan.* 2020: 29-47. (<https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-0716-0471-7#toc>; 31 Ocak 2022'de alındı).



19. Aspell N, Laird E , Healy M, et al. Vitamin D deficiency is associated with impaired muscle strength and physical performance in community-Dwelling older adults: Findings from the English longitudinal study of ageing. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1751-61.
20. Latham CM, Brightwell CR, Keeble AR, et al. Vitamin D promotes skeletal muscle regeneration and mitochondrial health. *Front Physiol*, 14 April 2021 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.660498>
21. Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons. *Nutrients*. 2019; 11 (12): 2861.
22. Shaw RB, Katzel EB, Koltz PF, et al. Facial bone density: effects of aging and impact on facial rejuvenation. *Aesthet Surg J*. 2012;32 (8):937-42.
23. Shaw RB, Jr, Katzel EB, Koltz PF, et al. Aging of the facial skeleton: aesthetic implications and rejuvenation strategies. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127 (1):374-83.
24. Pessa JE, Zadoo VP, Mutimer KL, et al. Relative maxillary retrusion as a natural consequence of aging: combining skeletal and soft tissue changes into an integrated model of midfacial aging. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102 (1): 205-12.
25. Shaw RB, Jr, Kahn DM. Aging of the midface bony elements: a three dimensional CT study. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119 (2):675-81.
26. Kahn DM, Shaw RB, Jr. Aging of the bony orbit: a three dimensional CT study. *Aesthetic Surg J*. 2008;28 (3):258-64.
27. Deguchi T, Yoshihara A, Hanada N, Miyazaka H. Relationship between mandibular inferior cortex and general bone metabolism in older adults. *Osteoporosis Int*. 2007;19 (7):935-40.
28. Drozdowska B, Pluskiewicz W. Longitudinal changes in mandibular bone mineral density compared with hip bone mineral density and quantitative ultrasound at calcaneus and hand phalanges. *Br J Radiol*. 2002;75:743-7.
29. Kyrgidis A, Tzellos TG, Toulis K, Antoniadis K. The facial skeleton in patients with osteoporosis: a field for disease signs and treatment complications. *J Osteoporos*. 2011;2011:147689.
30. Elkady AA, Kazem HH, Elgendy EA. Protective effect of vitamin D against rats' mandibular osteoporosis induced by corticosteroids and gamma rays. *Intern J Radiat Research*. 2020; 18 (1): 125-31.
31. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, et al. The Relationship between vitamin D and periodontal pathology. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54 (3):45.
32. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *New England J Medicine*. 2010; 363 (25): 2396-405.
33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. 2019.

BÖLÜM 12



PSORİASİS VE D VİTAMİNİ

Ülker GÜL¹

GİRİŞ

Psoriasis deri, tırnak ve eklemlerde bulgulara neden olan; nüks ve remisyonlar gösteren kronik seyirli bir hastalıktır. En sık deri lezyonları ile ortaya çıkar. Hastaların çoğunda hastalık sadece deri lezyonu ile seyreder; bazılarında tırnak ve/veya eklem tutulumu da eşlik edebilir. Deri lezyonları farklı klinik görünümde olabilir; olguların çoğunda 'psoriasis vulgaris' lezyonları gözlenir.

Psoriasis immün aracılı inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır. Hastalık artmış epidermal turnover ve dermiste inflamasyon ile karakterizedir. Psoriasisin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Uygun genetik zemin üzerine bazı tetikleyicilerin etkisi ile ortaya çıktığına inanılmaktadır (1). Tetikleyici faktörler içinde D vitamini ve kalsiyum düzeyleri de sayılmaktadır. Örneğin bazı yayınlarda kandaki kalsiyum düşüklüğünün hastalığı alevlendirdiği ve hatta püstüler psoriasisin etyolojik faktörlerinden biri olabileceği belirtilmektedir. Diğer açıdan kalsiyum metabolizması üzerine etki yapan D vitamini analoglarının psoriasis tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (2).

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, ulkerkul@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-4203-7998



dır. UVR'u kalsipotriol'ü deaktive eder; ayrıca kalsipotriol de bir güneş koruyucu gibi davranır. Kalsipotriolün inaktivasyonunu önlemek için kullanımı gerekli ise salisilik asit ile farklı zamanlarda; fototerapiden önce değil, sonra uygulanmalıdır. Uygulanımından sonra güneşlenmekten kaçınılmalıdır (23,24).

Asitretinin deriyi inceltmesi ve daha hassas hale getirmesi sebebi ile kalsipotriol irritasyona neden olabilir. Kalsipotriol, metotreksat ve biyolojik tedaviler ile sorun olmaksızın kombine kullanılabilir (23,24).

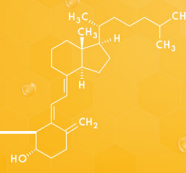
KAYNAKLAR

1. Alan S, Gül Ü, Tuna S. All aspect psoriasis. Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences. 2014; 1 (5): 32-6.
2. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. Rev Endocr Metab Disord. 2017;18:195-205.
3. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)2D: interacting drivers of epidermal differentiation. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;89-90 (1-5):355-60.
4. Elias PM, Ahn SK, Denda M, et al. Modulations in epidermal calcium regulate the expression of differentiation-specific markers. J Invest Dermatol. 2002;119 (5):1128-36.
5. Pillai S, Bikle DD, Su MJ, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates the phosphatidylinositol signaling pathway in human keratinocytes by increasing phospholipase C levels. J Clin Invest. 1995;96 (1):602-9.
6. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, et al. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2016;41 (2):183-9.
7. Dong Y, Hu H, Fu D, et al. Serum Expression of IL-33 and ST2 in Patients with Psoriasis Vulgaris. Arch Iran Med. 2021;24 (9):689-95.
8. Wierzbicka JM, Piotrowska A, Purzycka-Bohdan D, et al. The Effects of Vitamin D on the Expression of IL-33 and Its Receptor ST2 in Skin Cells; Potential Implication for Psoriasis. Int J Mol Sci. 2021;22 (23):12907.
9. Liu JL, Zhang SO, Zeng HM. ApaI, BsmI, FokI and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of psoriasis: a meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27 (6):739-46.
10. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Vitamin D receptor ApaI, TaqI, BsmI, and FokI polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012 Jun;39 (6):6471-8.
11. Stefanic M, Rucevic I, Barisic-Drusko V. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and psoriasis risk. Int J Dermatol 2013;52 (6):705-10.
12. Lee YH. Vitamin D receptor ApaI, TaqI, BsmI, and FokI polymorphisms and psoriasis susceptibility: an updated meta-analysis. Clin Exp Dermatol. 2019;44 (5):498-505.
13. Li J, Sun L, Sun J, Yan M. Pooling analysis regarding the impact of human vitamin D receptor variants on the odds of psoriasis. BMC Med Genet 2019;20 (1):161.
14. Navarro-Trivino FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzadac Y. Vitamin D and the skin: A review for dermatologists. Actas Dermosifiliogr. 2019;110:262-72.
15. Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. Clin Exp Dermatol 2018 ;43 (5):529-35.



16. Pitukweerakul S, Thavaraputta S, Prachuapthunyachart S, Karnchanasorn R. Hypovitaminosis D is associated with psoriasis: A systematic review and metaanalysis. *Kans J Med* 2019;12 (4):103-8.
17. Al-Dhubaibi MS, Shahzad M, Al-Senaïd AI, et al. Phototherapy enhanced vitamin D level in psoriasis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2020; 11 (4): 63-72.
18. Krafka J, Augusta G. A simple treatment for psoriasis. *J Lab Clin Med*. 1936;21:1147-8.
19. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: An update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19 (2):223-35.
20. Navarro-Trivino FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzadac Y. Vitamin D and the skin: A review for dermatologists. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:262-72.
21. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Stamouli E-M. Effectiveness of oral vitamin D supplementation in lessening disease severity among patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2021;82:111024. doi: 10.1016/j.nut.2020.111024.
22. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168: 954-67.
23. Oakley A. Calcipotriol. <https://dermnetnz.org/topics/calcipotriol#:~:text=Calcipotriol%20is%20a%20prescription%20medication,often%20persist%20despite%20continued%20treatment> (10.02.2022 tarihinde alıntlandı).
24. Ngan V, Vather D, Oakley A. Guidelines for the management of psoriasis. <https://dermnetnz.org/topics/guidelines-for-the-treatment-of-psoriasis> (10.02.2022 tarihinde alıntlandı).

BÖLÜM 13



PSÖRİYATİK ARTRİT VE D VİTAMİNİ

Mehmet UÇAR¹

GİRİŞ

Psöriyatik artrit, psöriyazis ile ilişkili olan, genellikle romatoid faktör (RF) negatif olduğu periferik ve aksiyel eklemlerin tutulduğu inflamatuvar artrit olarak tanımlanabilir. Herhangi bir periferik eklemi tutabildiği gibi, sıklıkla aksiyel ve sakroiliak eklemleri de birlikte ya da seçici tutabilmektedir. Psöriyatik artrit (PsA), prevalansı yapılan birkaç çalışmada genel toplumdaki prevalansı %0,04-0,1, psoriasisli cilt tutulumu olan hastalarda ise hastaların %7-34'ünde gösterilmiştir. PsA cinsiyet dağılımı 1/1'dir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 30-55 yaş arasındadır. Deri ve eklem hastalığının başlangıç zamanlamasına bakıldığında; hastaların %67'sinde bir artrit eklem atağı öncesinde cilt tutulumu vardır (1,2). Yaklaşık %16'sında 12 aylık sürede her ikisi birlikte görülür ve diğerlerinde de psöriyazis oluşmadan 1 yıldan daha uzun süredir artrit atağı vardır (3).

Genel olarak inflamatuvar artrit ile psöriyazis (Ps) arasındaki artmış ilişki, birincisi psöriyazisin artmış inflamatuvar artritler için bir risk faktörü olabileceği, ikincisi psöriyazis ve inflamatuvar artritler ortak etiyolojik tetikleyici patogeneze

¹ Doç. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, m038ucar@gmail.com
ORCID iD: 0000-0002-7064-8350



sisteminde lenfosit ve makrofaj uyarıcı sistemde immüno modülatör görevleri olduğu bildirilmiştir. D vitamini, antienflamatuar ve antiproliferatif etkileriyle immünomodülatör (düzenleyici) bir özelliğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda D vitamininin keratinositlerin farklılaşmasını stabilize edip, hızlı hücre proliferasyonunda stabilizatör olabileceğinden bahsedilmiştir. Ayrıca yapılan son çalışmalarda ise D vitamininin çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda kazanılmış immün yanıtı düzenleyebileceği de gösterilmiştir. Bu sonuçlar D vitamini tedavisinin inflamatuvar hastalıkların riskini ve kötü gidişatını azaltmada yararlı etkilerinin olabileceğini göstermektedir (33-36).

PsA hastalık aktivite düzeyinin değerlendirilmesinde Disease Activity Score 28 (DAS28) ve Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies (HAQ-S) skorunun, CRP değerlerinin ve 25-hidroksivitamin D₃ (25-(OH)D₃) değerlerinin karşılaştırıldığı 2017 yılında Türkiye’den yapılan bir çalışmada ÖTEN ve arkadaşları; PsA hastalık grubunda sağlıklı gönüllülere göre belirgin düşük düzeyde 25-(OH)D₃ düzeyleri tesbit etmişler. Hastalık aktivitesi, hastalık şiddeti ile 25-(OH)D₃ arasında istatistiksel açıdan düşük anlamlı birliktelikler tesbit etmişler. Hastalık şiddeti ve tutulum arttıkça daha düşük 25-(OH)D₃ düzeylerinin olduğunu rapor etmişler. Yine benzer şekilde enflamasyon göstergesi CRP yüksekliği ile 25-(OH)D₃ düzeyleri arasında bir negatif korelasyon olduğunu belirtmişler. PsA’li hastalar içinde 25-(OH)D₃ düzeyleri kadın hastalarda erkek hastalara göre daha düşük değerlerde olduğunu rapor ettiler (37). Chandrashekar ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada psoriyaziste cilt lezyonunun alan ve şiddetinin arttığı hastalarda daha düşük 25-(OH)D₃ düzeylerine sahip olduklarını ve bu durumun sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirttiler (38).

Sonuç olarak D vitamininin PsA hastalarında prognoz üzerine etkileri ve D vitamini tedavisinin etki ve olası yan etkileri belirlemek için daha fazla randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bruce IN. *Psoriatic Arthritis: Clinical Features*. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (Eds.). *Rheumatology*. 4th ed. 2008: 1165-76. Elsevier, Philadelphia
2. Hakim A, Clunie GPR, Haq I. *Oxford handbook of rheumatology* (second edit). 2008. Oxford University Press, Oxford
3. Arasil T. *Psöriatik Artrit*. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editörler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2. Baskı. 2011: 1598-605. Güneş Kitapevi, Ankara
4. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018; 391:2273-84.

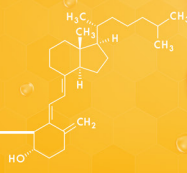


5. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17 (1):65-70.
6. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15 (3):153-66.
7. Uğurlu H. *Osteomalazi, Paget Hastalığı*. Beyazova M, Gökçe-Kutsal editörler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2. Baskı. 2011: 1895-98. Güneş Kitabevi, Ankara
8. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25 (4):531-41.
9. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013;92 (2):77-98.
10. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and Autoimmune Rheumatologic Disorders. *Autoimmun Rev*. 2010;9 (7):507-510.
11. Rosen Y, Daich J, Soliman I, et al. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol*. 2016;45 (6):439-47.
12. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71 (1):50-61.
13. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69-87.
14. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19 (2):223-35.
15. Krafka J. A Simple Treatment for Psoriasis. *J. Clin. Lab. Med*. 1936; 21:1147-8.
16. Rappaport BZ, Reed CI, Hathaway ML, Struck HC. The Treatment of Hay Fever and Asthma with Viosterol of High Potency. *J. Allergy*. 1935;5:541-53.
17. Dreyer I., Reed C. The Treatment of Arthritis with Massive Doses of Vitamin D. *Arch. Phys. Ther*. 1935;16:537-43.
18. Howard JE, Meyer RJ. Intoxication with vitamin D. *J. Clin. Endocrinol*. 1948;8:895-910.
19. Morimoto S, Kumahara Y. A Patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D3. *Med. J. Osaka Univ*. 1985;35:51-4.
20. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, et al. open study of vitamin D3 treatment in psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol*. 1986;115:421-9.
21. Takamoto S, Onishi T, Morimoto S, et al. Effect of 1 alpha-hydroxycholecalciferol on psoriasis vulgaris: A pilot study. *Calcif. Tissue Int*. 1986;39:360-4.
22. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, et al. Treatment of psoriasis vulgaris with oral 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3—Report of two cases. *J. Dermatol*. 1987;14:59-62.
23. Holick MF, Smith E, Pincus S. Skin as the Site of Vitamin D Synthesis and Target Tissue for 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Use of Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D3) for Treatment of Psoriasis. *Arch. Dermatol*. 1987;123:1677-83a.
24. Huckins D, Felson D, Holick MF. Treatment of Psoriatic Arthritis with Oral 1,25-dihydroxyvitamin D3: A Pilot Study. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1723-7.
25. Stanescu AMA, Simionescu AA, Diaconu CC. Oral Vitamin D Therapy in Patients with Psoriasis. *Nutrients*. 2021;13 (1):163.
26. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69-87.
27. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19 (2):223-35.
28. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69 (6):938-46.
29. Kincaid G, Bhattoa PH, Herédi E, et al. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2015;42 (7):679-84.



30. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, et al. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm Venereol.* 2009;89 (2):140-4.
31. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol.* 2015;54 (4):383-92.
32. Sağ MS, Sağ S, Tekeoğlu İ, et al. Comparison of 25-hidroksi Vitamin D serum concentrations in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018;31 (1):37-43.
33. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2014;7:69-87.
34. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19 (2):223-35.
35. Liu W, Zhang L, Xu HJ, et al. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19 (9):2736.
36. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31 (2):74-86.
37. Oten E, Başkan B, Sivas F, Bodur H. Relation Between Osteoporosis and Vitamin D Levels and Disease Activity in Psoriatic Arthritis. *Erciyes Med J.* 2017; 39 (3): 94-100.
38. Chandrashekar L, Kumarit GR, Rajappa M, et al. DM. 25-hydroxy vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. *Br J Biomed Sci.* 2015;72:56-60.

BÖLÜM 14



ATOPIK DERMATİT VE D VİTAMİNİ

Ayşegül ERTUĞRUL¹
İlknur BOSTANCI²

GİRİŞ

Atopik dermatit, tüm dünyada en sık görülen kronik kaşıntılı enflamatuvar cilt hastalıklarından biridir. Genellikle yaşamın ilk birkaç yılında ortaya çıkar; tüm vakaların yaklaşık %45'i yaşamın ilk 6 ayında, %60'ı yaşamın ilk yılı içinde ve %85'i 5 yaşından önce başlamaktadır. Atopik dermatit prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte gelişmiş ülkelerdeki çocukların %10-20'sinin ve yetişkinlerin %1-3'ünün hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir. Genel olarak her beş kişiden birinde gözlenen hastalık, hastalar ve aileleri için yüksek mali giderlere ve psikososyal yüke neden olur (1,2). Atopik dermatit tanısı, hastanın klinik bulguları ve hastanın öz ve soy-geçmişine dayalı tanı kriterlerine göre koyulur. Tanı için spesifik bir tanısal test yoktur (1). Atopik dermatit alerjik yürüyüşün ilk bulgusu olarak astım ve alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalık-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji BD., aysegull.ertugrul@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8146-3386
² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji BD., ilknurbirol@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6392-5877



Atopik dermatitte D vitamininin rolü ve terapötik kullanımına ilişkin umut verici sonuçlar olsa da, şunda mevcut veriler çelişkilidir. Atopik dermatitin tedavisinde D vitamini desteğinin etkisini, optimal dozu, istenen seviyeleri ve tedavi süresini belirlemek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Atopik dermatit tedavisinde oral D vitamini takviyesinin yararlı etkilerine dair bazı kanıtlar olmasına rağmen, bu hasta grubunda rutin kullanımı konusunda bir fikir birliği yoktur.

Topikal D vitamini türevleri, atopik dermatit tedavisi için kanıta dayalı kılavuzlarda önerilen terapötik seçenekler olarak listelenmemektedir (42).

D vitamini metabolizması ile ilişkili bireysel genetik polimorfizmlerin yaşamın erken dönemi ve atopik dermatit gelişimine üzerine olan etkilerinin ortaya çıkarılması önemlidir ve bugüne kadar D vitamini kullanımı ile ilgili elde edilen bulgulardaki tutarsızlığını açıklamada değeri olabilir (6).

KAYNAKLAR

1. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:52.
2. Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:1–24.
3. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, Du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1071–8.
4. Trikamjee T, Comberiatı P, D'Auria E, Peroni D, Zuccotti GV. Nutritional Factors in the Prevention of Atopic Dermatitis in Children. *Front Pediatr*. 2021;8:577413. Published 2021 Jan 12. doi:10.3389/fped.2020.577413
5. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015.
6. Palmer D. Vitamin D and the Development of Atopic Eczema. *J Clin Med* 2015;4:1036–50.
7. Celebi Sözen Z, Cevhertas L, Nadeau K, Akdis M, Akdis CA. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1517–28.
8. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:315–28.
9. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LCA, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853–9.
10. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:29–36.
11. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:243–53.
12. Brett NR, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Goruk S, Field CJ, et al. Vitamin D status and immune health outcomes in a cross-sectional study and a randomized trial of healthy young children. *Nutrients* 2018;10.

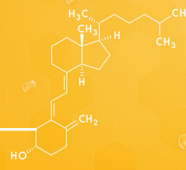


13. Cantorna MT. Why do T cells express the vitamin D receptor? *Ann N Y Acad Sci* 2011;1217:77–82.
14. Lipí Nska-Opalka A, Tomaszewska A, Kubiak JZ, Kalicki B. Vitamin D and Immunological Patterns of Allergic Diseases in Children. *Nutrients*. 2021;13 (1):177.
15. Eyerich S, Traidl-Hoffmann C, Behrendt H, Cavani A, Schmidt-Weber CB, Ring J, et al. Novel key cytokines in allergy: IL-17, IL-22. *Allergol Sel* 2017;1:71–6.
16. Kanda N, Hau CS, Tada Y, Sato S, Watanabe S. Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: Relationship between IL-31 and oncostatin M. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2012;67:804–12.
17. Murdaca G, Gerosa A, Paladin F, Petrocchi L, Banchero S, Gangemi S. Vitamin d and microbiota: Is there a link with allergies? *Int J Mol Sci* 2021;22.
18. Tauber M, Balica S, Hsu CY, et al. Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1272-1274.e3.
19. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J* 2010;35:1228–34.
20. Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:281–7..
21. Wei Z, Zhang J, Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:612–9.
22. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2015;70:1588–604.
23. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078–82.
24. Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J. Am. Acad. Dermatol.*2013; 69: 40–6.
25. D’Auria E, Barberi S, Cerri A, et al. Vitamin D status and body mass index in children with atopic dermatitis: A pilot study in Italian children. *Immunol Lett* 2017;181:31–5.
26. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, et al. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2016;8.
27. Wang SS, Hon KL, Kong AP shan, et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:30–5.
28. Baek JH, Shin YH, Chung IH, et al. The link between serum vitamin d level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr* 2014;165:849-854.e1.
29. Sharma S, Kaur T, Malhotra SK, et al. Correlation of vitamin D3 levels and SCORAD index in atopic dermatitis: A case control study. *J Clin Diagnostic Res* 2017;11:WC01–3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/27188.10223>.
30. Su O, Bahali AG, Demir AD, et al. The relationship between severity of disease and Vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Postep Dermatologii i Alergol* 2017;34:224–7.
31. Noh S, Park CO, Bae JM, et al. Lower vitamin D status is closely correlated with eczema of the head and neck. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1767-1770.e6.
32. Hata TR, Audish D, Kotol P, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014;28:781–9.
33. Lee SA, Hong S, Kim HJ, et al. Correlation between serum vitamin D level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy, Asthma Immunol Res* 2013;5:207–10.



34. Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol* 2013;30:359–63.
35. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11 (3):327-330.
36. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, et al. Randomized controlled trial using vitamins e and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2011;22:144–50.
37. Grant CC, Crane J, Mitchell EA, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2016;71:1325–34.
38. Camargo CA, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:831-835.e1.
39. Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009;89:28–32.
40. Drodge DR, Budu-Aggrey A, Paternoster L. Causal Analysis Shows Evidence of Atopic Dermatitis Leading to an Increase in Vitamin D Levels. *J Invest Dermatol* 2021;141. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.09.013>.
41. Norizoe C, Akiyama N, Segawa T, et al. Increased food allergy and vitamin D: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Int* 2014;56:6–12.
42. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116–32.
43. Turner MJ, Dasilva-Arnold SC, Yi Q, et al. Topical application of a vitamin D analogue exacerbates atopic dermatitis and induces the atopic dermatitis-like phenotype in stat6^{VT} mice. *Pediatr Dermatol* 2013;30:574–8.
44. Li M, Hener P, Zhang Z, et al. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:11736–41.
45. Li M, Hener P, Zhang Z, et al. Induction of thymic stromal lymphopoietin expression in keratinocytes is necessary for generating an atopic dermatitis upon application of the active vitamin D3 analogue MC903 on mouse skin. *J Invest Dermatol* 2009;129:498–502.
46. Tukaj S, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Topically applied low-dose calcitriol ameliorates atopic eyelid dermatitis. *JAAD Case Reports* 2019;5:5–6.
47. Yepes-Nuñez JJ, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Vitamin D. *World Allergy Organ J* 2016;9:17.

BÖLÜM 15



MAST HÜCRESİ VE KUTANÖZ MASTOSİTOZDA D VİTAMİNİ

*Selçuk DOĞAN¹
Tülin ÇATAKLI²
İlknur BOSTANCI³*

GİRİŞ

Mast hücreleri, deri, mukoza ve bağ dokularında bulunan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bileşenleridir. Aktive olduklarında, mikroplardan, alerjenlerden ve toksinlerden korunmak için gerekli olan inflamatuvar yanıtı üreten vazoaktif araçları (yani histamin, lökötrienler, prostaglandinler, heparin, proteazlar, sitokinler ve trombosit aktive edici faktör) salgırlarlar. Mastositoz, klonal mast hücre genişlemesi ve anormal mast hücre aktivasyonu ile karakterizedir (1).

Mast hücreleri, alerjik olaylar, otoimmünite, kronik inflamasyon ve malignite dahil olmak üzere vücutta çok sayıda hastalığın patogeneğinde yer alan inflamatuvar hücrelerdir (2). IgE antikorları, mast hücrelerinin yüzeyinde yüksek

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, drselcuk23@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8175-2807

² Uzm. Dr., Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., tcatakli@gmail.com ORCID iD: 0000-0001-6670-1078

³ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji BD., ilknurbirol@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6392-5877



salınımı nedeniyle protamin gerektirebilir. Oral kromolin sodyum, gastrointestinal (GI) semptomları olan KM hastalarında kullanılabilir ve 2 yaşından büyük çocuklarda kullanım için onaylanmıştır. Alevlenmeler sırasında cilt lezyonlarında topikal kortikosteroidler kullanılabilir. 2 yaşından büyük çocuklar için lezyonlar vücut yüzey alanının %10'undan daha azında sınırlıysa, topikal kortikosteroidler tıkaçıcı bir pansuman altında kullanılabilir. Topikal kromolin (%0.21-%4) ayrıca kaşıntıyı tedavi etmek için kullanılmıştır, ancak bunun kullanımı iyi çalışılmamıştır (40).

Anafilaksi insidansı (IgE veya IgE aracılı olmayan) mastositozda daha yüksektir, ancak çocuklarda yetişkinlere göre çok daha az sıklıkla görülür (41). Bakıcılar her zaman yanlarında iki doz epinefrin otoenjektörü taşımalıdır. Anafilaksinin belirti ve semptomları konusunda eğitilmeli ve yazılı talimatlar verilmelidir. Otoenjektörün uygulama tekniği konusunda eğitilmelidirler (41).

Mast hücre degranülasyonundan kaynaklanan semptomların özellikle zahmetli olduğu mastositomalar için rezeksiyon nadiren endike olabilir. Geniş semptomatik deri tutulumu olan seçilmiş DKM vakalarında fototerapi faydalı olabilir (42).

SONUÇ

Yapılan çalışmalarda mast hücrelerinin 1,25(OH)2D3 için mast hücre gelişimini, farklılaşmasını ve nihayetinde işlevi azaltarak MH aktivitesini inhibe etmede olası bir etki mekanizması sağladığı gösterilmiştir (25). Ayrıca vitamin D nin mast hücrelerinin stabilizasyonunda kritik yer yer tuttuğunu gösteren yayınlar vardır (26). Fakat Ertuğrul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamini düzeyleri 15 ng/mL altında veya 15 ng/mL üstünde olan hastalar arasında semptomlar, klinik tipler ve remisyon durumu açısından fark bulunmamıştır (39).

KAYNAKLAR

1. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;**96**: 1523-47
2. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: Armed for battle. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;**14**:478-94.
3. Lieberman P, Garvey LH. Mast Cells and Anaphylaxis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016;**16**:1-7.
4. Afrin LB. Mast cell activation disease and the modern epidemic of chronic inflammatory disease. *Transl. Res.* 2016;**174**:33-59.
5. Veatch SL, Chiang EN, Sengupta P et al. Quantitative nanoscale analysis of IgE-FcεRI clustering and coupling to early signaling proteins. *J Phys Chem B* 2012;**116**:6923-35.

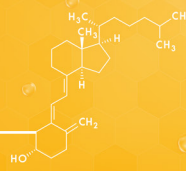


6. Mukai K, Matsuoka K, Taya C et al. Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells. *Immunity* 2005;**23**:191–202.
7. Weller K, Foitzik K, Paus R et al. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB J* 2006;**20**:2366–8.
8. He SH. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2004;**10**:309–18.
9. Galli SJ, Tsai M, Wershil BK. The c-kit receptor, stem cell factor, and mast cells: What each is teaching us about the others. *Am. J. Pathol.* 1993;**142**:965–74.
10. Arinobu Y, Iwasaki H, Gurish MF, et al. Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:18105–10.
11. Gurish MF, Boyce JA. Mast cells: Ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:1285–91.
12. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008;**112**:946–56.
13. Galli SJ. Complexity and redundancy in the pathogenesis of asthma: Reassessing the roles of mast cells and T cells. *J. Exp. Med.* 1997;**186**:343–7.
14. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N et al. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci* 2004;**25**:563–7.
15. Grimaldeston MA, Nakae S, Kalesnikoff J et al. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol* 2007;**8**:1095–104.
16. Galli SJ, Grimaldeston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: Negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;**8**:478–86.
17. Biggs L, Yu C, Fedoric B et al. Evidence that vitamin D3 promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB-induced skin pathology in mice. *J Exp Med* 2010;**207**:455–63.
18. Penna G, Adorini L. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D 3 Inhibits Differentiation, Maturation, Activation, and Survival of Dendritic Cells Leading to Impaired Alloreactive T Cell Activation . *J Immunol* 2000;**164**:2405–11.
19. Babina M, Krauthelm M, Grützkau A et al. Human leukemic (HMC-1) mast cells are responsive to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3: Selective promotion of ICAM-3 expression and constitutive presence of vitamin D3 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;**273**:1104–10.
20. Toyota N, Sakai H, Takahashi H et al. Inhibitory effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on mast cell proliferation and A23187-induced histamine release, also accompanied by a decreased c-kit receptor. *Arch Dermatol Res* 1996;**288**:709–15.
21. Adorini L. Intervention in autoimmunity: The potential of vitamin D receptor agonists. In: *Cellular Immunology*. Cell Immunol 2005: 115–24.
22. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 Inhibits IFN- γ and IL-4 Levels During In Vitro Polarization of Primary Murine CD4 + T Cells . *J Immunol* 2002;**168**:1181–9.
23. O’Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, et al. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest* 2002;**109**:1091–9.
24. Wittke A, Weaver V, Mahon BD et al. Vitamin D Receptor-Deficient Mice Fail to Develop Experimental Allergic Asthma. *J Immunol* 2004;**173**:3432–6.
25. Baroni E, Biffi M, Benigni F, et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D 3 . *J Leukoc Biol* 2007;**81**:250–62.
26. Liu ZQ, Li XX, Qiu SQ et al. Vitamin D contributes to mast cell stabilization. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2017;**72**:1184–92.
27. Haşlak F, Özçeker D, Tamay Z Sütçocuğunda Ender Bir Döküntü Nedeni: Kutanöz Mastositoz Vaka Sunumu. *Çocuk Derg* 2014;**14**:116–20.



28. Hussain SH. Pediatric mastocytosis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2020;**32**:531–8.
29. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014;**166**:521–8.
30. Méni C, Bruneau J, Georjin-Lavialle S et al. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. *Br. J. Dermatol.* 2015;**172**:642–51.
31. Matito A, Álvarez-Twose I, Morgado JM et al. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;**156**:104–11.
32. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D 816 v and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;**130**:804–15.
33. Matito A, Azaña JM, Torreló A et al. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018;**38**:351–63.
34. Hartmann K, Escribano L, Grattan C et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; And the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:35–45.
35. Brockow K, Ring J. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;**67**:1323.
36. Brockow K, Akin C, Huber M et al. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: Relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:508–16.
37. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001;**25**:519–28.
38. Kiszewski AE, Alvarez-Mendoza A, Ríos-Barrera VA et al. Mastocytosis in children: Clinicopathological study based on 35 cases. *Histol Histopathol* 2007;**22**:535–9.
39. Ertugrul A, Bostanci I Pediatric cutaneous mastocytosis and c-KIT mutation screening. In: *Allergy and Asthma Proceedings*. OceanSide Publications Inc. 2019: 123–8.
40. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2012;**67**:813–21.
41. Brockow K, Jofer C, Behrendt H et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2008;**63**:226–32.
42. Mackey S, Pride HB, Tyler WB. Diffuse cutaneous mastocytosis: Treatment with oral psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1996;**132**:1429–30.

BÖLÜM 16



ÜRTİKER VE D VİTAMİNİ

Kemal ÖZYURT¹

GİRİŞ

ÜRTİKER

Toplumda yaklaşık olarak her beş kişiden birinin hayatı boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçireceği bilinir. Sık bir hastalık olan ürtiker çoğu kez 6 haftadan uzun sürmez ve akut ürtiker olarak tanımlanır. Altı haftadan uzun süren kronik ürtiker ise toplumda %1-3 oranında görülür. Kronik ürtiker olgularının çoğunda ürtiker lezyonları spontan gelişir ve kronik spontan ürtiker (KSÜ) olarak isimlendirilir. Kronik ürtiker olgularının daha az bir bölümünde belirlenebilir veya test edilebilir bir uyarıcı, ürtiker lezyonlarının oluşmasına neden olur ve kronik uyarılabilir ürtiker olarak isimlendirilir (1).

KSÜ kaşıntı, kızarıklık ve kabarıklık gibi şikayetlerin yanı sıra uykusuzluk, huzursuzluk ve iş-güç kaybı gibi sorunlara da neden olabilir. Dolayısıyla KSÜ ya-

¹ Prof. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., drkozyurt@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6913-8310



Randomize kontrollü bir çalışmada KSÜ tedavisinde standart tedavilere ek olarak alfalcidol ek tedavisinin etkisi araştırılmıştır. Hastalarda D vitamini eksikliği sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Hastalar randomize edilerek çalışma grubu hastalarına alfalcidol ek tedavisi 12 hafta boyunca verilmiş ve plasebo grubuna göre hem UAS7 toplam skorları hem de serum IL6, CRP ve TNF-alfa gibi serum biyomarkırlarında anlamlı azalmalar saptanmıştır. Tedavi süresince herhangi bir yan etki saptanmamıştır (17).

Başka bir prospektif çift-kör tek merkezli çalışmada 42 KSÜ hastasına randomize edilerek 4,000 IU/gün veya 600 IU/gün düşük doz D3 vitamin ek takviye tedavisi 12 hafta süresince verilmiştir. Araştırma sonucunda 4,000 IU/gün tedavisi etkili ve güvenli bulunmuştur (24).

SONUÇ

D vitamini T regulatuar sistem üzerinden Th1/Th2 balansının idamesini sağlayan faktörler arasında yer alarak etkili olmaktadır. Otoimmün ve alerjik hastalarda düşük D vitamini saptanması bu etkileri ile açıklanmaktadır. Araştırmalarda D vitamin eksikliği (serum seviyesi <20 ng/ml) ve yetersizliği (21-29 ng/ml) özellikle kronik ürtiker hastalarında sık olarak görülmektedir. Ayrıca hastalık şiddeti ile vitamin D seviyeleri arasında ters orantı olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.

Bu bilgi ve gözlemlerin sonucu olarak KSÜ hastalarının standart tedavilerine ek olarak verilen vitamin takviyesinin etkili ve güvenli bit yöntem olabileceği anlaşılmaktadır.

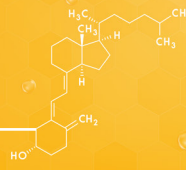
KAYNAKLAR

1. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:465-74.
2. Ma Y, Xiang Z, Yao, X, et al. Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and chronic spontaneous urticaria in Chinese Han population. *Advances in Dermatology and Allergology*, 2020;37 (2):250.
3. Bulkhi A, Cooke AJ, Casale TB. Biologics in chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37:95-112.
4. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy.* 2012; 67:296-301.
5. Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016; 32:913-20.
6. Hollams EM, Teo SM, Kusel M, et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy. Clin Immunol* 2017; 139:472-81.



7. Heine G, Tabelaing C, Hartmann B, et al. 25-Hydroxvitamin D3 promotes the long-term effect of specific immunotherapy in a murine allergy model. *J Immunol.* 2014; 193:1017-23.
8. Shoenfeld Y, Giacomelli R, Azrielant S, et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus – the hype and the hope. *Autoimmun Rev.* 2018;17: 19-2.
9. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 1061-94.
10. Prietl B, Treiber G, Mader J, et al. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4+ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *European Journal of Nutrition*, 2014;53 (3):751-59.
11. Han JC, Du J, Zhang YJ, et al. Vitamin D receptor polymorphisms may contribute to asthma risk. *Journal of Asthma*, 2016;53 (8):790-800.
12. Grzanka A, Machura E, Mazur B, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Inflammation*, 2014;11 (1):1-5.
13. Wang X, Li X, Shen Y. The association between serum vitamin D levels and urticaria: a meta-analysis of observational studies. *Giornale Italiano Di Dermatologia Venereologia*, 2017;153 (3):389-95.
14. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, et al. Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Clinical and Translational Allergy*, 2018;8 (1):1-22.
15. Li Y, Cao Z, Guo J, et al. Effects of Serum Vitamin D Levels and Vitamin D Supplementation on Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021;18 (9):4911.
16. Tsai TY, Huang YC. Vitamin D deficiency in patients with chronic and acute urticaria: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79:573-75.
17. Woo YR, Jung KE, Koo DW, et al. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis. *Ann Dermatol* 2015; 27:423-30.
18. Mohamed A, Hussein M, Salah EM, et al. Efficacy and safety of active vitamin D supplementation in chronic spontaneous urticaria patients. *Journal of Dermatological Treatment*, 2020:1-6.
19. Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Sangasapaviriya A. Vitamin D supplements improve urticaria symptoms and quality of life in chronic spontaneous urticaria patients: a prospective case-control study. *Dermato- Endocrinol.* 2016;8 (1): e983685.
20. Oguz Topal I, Kocaturk E, Gungor S, et al. Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? *J Dermatol Treat.* 2016;27 (2):163–66.
21. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017; 9:212–9.
22. Ozdemir B, Köksal B, T Karakaş, et al. Serum vitamin D levels decrease in children with acute urticaria. *Allergologia et Immunopathologia*, 2016;44 (6):512-16.
23. Nabavizadeh SH, Alyasin S, Esmaeilzadeh H, et al. The effect of vitamin D add-on therapy on the improvement of quality of life and clinical symptoms of patients with chronic spontaneous urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Aug 23. Doi: 10.12932/AP-021219-0705. Epub ahead of print. PMID: 32828116
24. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, et al. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2014;112 (4):376-82.

BÖLÜM 17



KAŞINTI VE D VİTAMİNİ

Kübra YÜCE ATAMULLU¹

GİRİŞ

Pruritus (kaşıntı), deride kaşıma isteği uyandıran ve huzursuzluk hissi veren bir semptomdur. Pruritus, dermatolojide en sık karşılaşılan semptom olmasının yanı sıra, bazı sistemik, nörolojik ve psikososyal hastalıklara eşlik ederek hastaların yaşam kalitesini ciddi ölçüde düşürmektedir. Altı haftadan kısa süren kaşıntı “Akut Pruritus (AP)”, altı hafta veya daha uzun süren kaşıntı “Kronik Pruritus (KP)” olarak tanımlanır (1).

Kronik pruritusun prevalansı erişkin nüfusta yaklaşık %17 olarak bildirilmiştir. Yaşlı nüfusta bu oranın %50 veya daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (2). Kronik pruritusun insidansını belirlemeye yönelik yapılan bir kohort çalışmasında 12 aylık kümülatif insidansın %7 olduğu tespit edilmiş, insidansın ileri yaş ile anlamlı ilişkisi olduğu gözlenmiştir (3). Kronik pruritus, hem dermatolojik hem de sistemik hastalıklara bağlı gelişebilir. Hastaların %20'sinde ise kaşıntının nedeni bilinmemektedir (2).

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, kbrayce@yahoo.com
ORCID iD: 0000-0003-2760-4595



hastaların takip sürecinde periyodik olarak sistem sorgulaması yapılması ve laboratuvar tetkikleri önerilmektedir (2,22).

Pruritusla yaklaşıma yönelik güncel kılavuzlarda rutin D vitamini bakılması önerilmemektedir. D vitamini seviyesi ile nedeni bilinmeyen kronik pruritus arasındaki ilişkiye dair az sayıda vaka serisi bulunmaktadır. Nedeni saptanmamış kaşıntı, raş, ürtiker ve anjiödem şikayetleri olan 63 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, %90 oranında D vitamini eksikliği saptanmıştır. Bu hastalara semptomatik tedavi ile birlikte D vitamini takviyesi verildiğinde, hastaların %70'inde ortalama 4.2 haftada şikayetlerin tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Takipte hastaların %10'dan daha azında cilt bulguları ve kaşıntı tekrarlamış, bu hastaların tamamının D vitamini tedavisini bırakan ya da günlük alımın ihtiyacı karşılayamayacak düzeyde olan hastalarda ortaya çıktığı gözlenmiştir (23). Kronik pruritus tanılı 34 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, kronik prurituslu hastaların D vitamini seviyeleri, kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır (24).

D vitamini ile ilişkili literatürde tanımlanmış tipik bir deri lezyonu yoktur. Fakat kaşıntı ile seyreden inflamatuvar deri hastalıklarında D vitamininin topikal veya sistemik kullanımının faydalı olabileceğine dair çok sayıda araştırma yapılmıştır. Pruritus tanısı ve tedavisinde D vitamininin rolüne yönelik yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalar, bu konudaki bilgimize katkı sağlayacaktır.

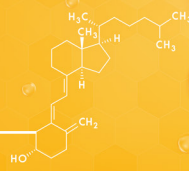
KAYNAKLAR

1. Weisshaar E, Szepletowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019 Apr 1;99 (5):469-506. doi: 10.2340/00015555-3164. PMID: 30931482.
2. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol.* 2018;178 (1):34-60. doi: 10.1111/bjd.16117. PMID: 29357600.
3. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L, et al. Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2013;93 (5):532-7. doi: 10.2340/00015555-1572. PMID: 23450324.
4. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and Pathophysiology of Itch. *Physiol Rev.* 2020;100 (3):945-82. doi: 10.1152/physrev.00017.2019. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31869278; PMCID: PMC7474262
5. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31 (2):74-86. doi: 10.1159/000485132. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29306952.
6. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *W V Med J.* 2011;107 (1):14-20. PMID: 21322467.
7. Williams KA, Roh YS, Brown I, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of prurigo nodularis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14 (1):67-77. doi:



- 10.1080/17512433.2021.1852080. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33191806.
8. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80 (3):756-64. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.020. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30261199.
 9. Todberg T, Zachariae C, Skov L. Treatment and Burden of Disease in a Cohort of Patients with Prurigo Nodularis: A Survey-based Study. *Acta Derm Venereol.* 2020;100 (8):adv00119. doi: 10.2340/00015555-3471. PMID: 32215661.
 10. Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K. Topical vitamin D3 (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo. *Br J Dermatol.* 1996;135 (2):237-40. PMID: 8881666.
 11. Wong SS, Goh CL. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betametasone ointment in the treatment of Prurigo nodularis. *Arch Dermatol.* 2000;136 (6):807-8. doi: 10.1001/archderm.136.6.807. PMID: 10871962.
 12. Elewski B, Alexis AF, Lebwohl M, et al. Itch: an under-recognized problem in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33 (8):1465-76. doi: 10.1111/jdv.15450. Epub 2019 May 10. PMID: 30680819.
 13. Yamanaka KI, Kakeda M, Kitagawa H, et al. 1,24-Dihydroxyvitamin D₃ (tacalcitol) prevents skin T-cell infiltration. *Br J Dermatol.* 2010;162 (6):1206-15. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09692.x. Epub 2010 Feb 15. PMID: 20163421.
 14. Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30 (2):118-26. doi: 10.1016/j.sder.2011.04.008. PMID: 21767774; PMCID: PMC3139917.
 15. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Wu JJ. Psoriasis-associated itch: etiology, assessment, impact, and management. *J Dermatolog Treat.* 2020;31 (1):18-26. doi: 10.1080/09546634.2019.1572865. Epub 2019 Jul 5. PMID: 30663443.
 16. Wang CP, Lu YC, Tsai IT, et al. Increased Levels of Total p-Cresylsulfate Are Associated with Pruritus in Patients with Chronic Kidney Disease. *Dermatology.* 2016;232 (3):363-70. doi: 10.1159/000445429. Epub 2016 May 4. PMID: 27161100.
 17. Jung KE, Woo YR, Lee JS, et al. Effect of topical vitamin D on chronic kidney disease-associated pruritus: An open-label pilot study. *J Dermatol.* 2015;42 (8):800-3. doi: 10.1111/1346-8138.12895. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25916632.
 18. Solak B, Acikgoz SB, Sipahi S, Erdem T. Epidemiology and determinants of pruritus in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol.* 2016;48 (4):585-91. doi: 10.1007/s11255-015-1208-5. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26762886.
 19. Shirazian S, Schanler M, Shastry S, et al. The effect of ergocalciferol on uremic pruritus severity: a randomized controlled trial. *J Ren Nutr.* 2013;23 (4):308-14. doi: 10.1053/j.jrn.2012.12.007. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23453391.
 20. Wu HY, Peng YS, Chen HY, et al. A Comparison of Uremic Pruritus in Patients Receiving Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95 (9):e2935. doi: 10.1097/MD.0000000000002935. PMID: 26945400; PMCID: PMC4782884.
 21. Chou FF, Ho JC, Huang SC, Sheen-Chen SM. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2000;190 (1):65-70. doi: 10.1016/s1072-7515 (99)00212-4. PMID: 10625234.
 22. Andrade A, Kuah CY, Martin-Lopez JE, et al. Interventions for chronic pruritus of unknown origin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1 (1):CD013128. doi: 10.1002/14651858.CD013128.pub2. PMID: 31981369; PMCID: PMC6984650.
 23. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *W V Med J.* 2011;107 (1):14-20. PMID: 21322467.
 24. Yıldız Seçkin H, Bütün İ, Baş Y, Takcı Z. Kronik Pruritusta D Vitamini Eksikliği Dermatolozi, 2016 (Yayın No: 2727651) doi: 10.15624.dermatoz16073a1

BÖLÜM 18



LİKENOİD DERMATOZLAR VE D VİTAMİNİ

Nihal ALTUNIŞIK¹

GİRİŞ

Likenoid histolojik özellikleri değişen derecede taşıyan birçok inflamatuvar dermatoz likenoid dermatoz olarak isimlendirilmektedir. Likenoid dermatozların prototipi olan liken planus (LP), deri, müköz membranlar, saçlı deri ve tırnakları tutan, kronik, otoimmün, inflamatuvar mukokutanöz bir hastalıktır. Likenoid dermatozlar genetik, immünolojik, çevresel ve metabolik faktörler dahil olmak üzere karmaşık bir etyopatogeneze sahiptir (1, 2). Liken planusta epitelyal hücrelere karşı T hücre aracılıklı bir immun yanıt söz konusu olup keratinosit apoptozu ve lenfosit infiltrasyonu mevcuttur (3).

D vitamini, kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığına olan etkileri dışında proapoptotik, anti-proliferatif ve immünomodülatör fonksiyonları da bildirilen bir hormondur. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalarda, vitamin D'nin çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkla ilişkisi üzerinde durulmuştur

¹ Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., ngold2001@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-6844-1097



SONUÇ

D vitamininin birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkla ilişkisi bilinmekle birlikte likenoid dermatozların patogenezinde de rolü olduğu düşünülmektedir. D vitamininin bu etkiyi immunomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri yoluyla gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda serum vitamin D düzeylerinin de hastalık şiddeti ile ilişkisi bulunmuştur. Ayrıca serum vitamin D düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olabileceğini destekleyen bildiriler mevcuttur. Bu veriler tedavi seçenekleri arasında oral vitamin D desteğinin yer alabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu konuda daha net ve güvenilir bilgiler ileride yapılacak randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizler sonucu elde edilecektir.

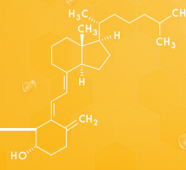
KAYNAKLAR

1. Bilovol AM, Tkachenko SH, Havryliuk OA, et al. Possible role of vitamin d in pathogenesis of lichenoid dermatoses (a review of literature). *Wiad Lek.* 2020;73 (2):365-9.
2. Shiohara T, Kano Y. Liken planus ve likenoid dermatozlar. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), Sarıcaoğlu H, Başkan EB (çeviri editörleri). *Dermatoloji*. Türkçe 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;159-80.
3. Shen Z, Gao X, Ma L, et al. Expression of Foxp3 and interleukin-17 in lichen planus lesions with emphasis on difference in oral and cutaneous variants. *Arch Dermatol Res.* 2014;306 (5):441-6.
4. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
5. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31:74-8.
6. Kızır M. D vitamininin immün sistem, deri ve kanser ile ilişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2013;20 (4):158-61.
7. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179:1634-47.
8. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D (3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol.* 2011; 31 (17):3653-69.
9. Penna G, Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164:2405-11.
10. Mahmoud SB, Anwar MK, Shaker OG, El Sharkawy DA. Possible relation between vitamin D and interleukin-17 in the pathogenesis of lichen planus. *Dermatology.* 2020;22:1-6.



11. Gel X, Wang L, Li M et al. Vitamin D/VDR signaling inhibits LPS induced IFN γ and IL-1 β in oral epithelia by regulating hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway. *Cell Communication and Signaling*. 2019; 17:18.
12. Zhao B. , Li R. , Yang F. et al. LPS-induced vitamin D receptor decrease in oral keratinocytes is associated with Oral Lichen Planus. *Scientific reports*. 2018;8:763.
13. Du J, Li R, Yu F, et al. Experimental study on 1,25(OH) $_2$ D $_3$ amelioration of oral lichen planus through regulating NF- κ B signaling pathway. *Oral Dis*. 2017 Sep;23 (6):770-8.
14. Arica DA, Selçuk LB, Örem A, et al. Evaluation of serum vitamin D levels in patients with lichen planus. *Turkderm - Turk Arch Dermatol Venereol* 2020;54:138-42.
15. Gholizadeh N, Pirzadeh F, Mirzaii-Dizgah I, Sheykhbahaei N. Relationship between salivary vitamin D deficiency and oral lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36 (5):384-6.
16. Bahramian A, Bahramian M, Mehdipour M, et al. Comparing vitamin D serum levels in patients with Oral Lichen Planus and healthy subjects. *J Dent (Shiraz)*. 2018;19 (3):212-6.
17. Gupta A, Sasankoti Mohan RP, et al. Serum vitamin D level in oral lichen planus patients of North India-a case-control study. *J Dermatol Res Ther* 2017;1:3:1-17.
18. Çifci N. Retrospective evaluation of effects of vitamin D levels on skin diseases. *Kocaeli Med J* 2018; 7; 3:47-54.
19. Theng CT, Tan SH, Goh CL, et al. Singapore Lichen Planus Study Group. A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus. *J Dermatolog Treat*. 2004;15 (3):141-5.
20. Bayramgurler D, Apaydin R, Bilen N, Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment:a preliminary study. *J Dermatol Treat* (2002) 13: 129–32.
21. Gupta S, Saraswat A, Kumar B. Treatment of genital lichen sclerosus with topical calcipotriol. *Int J STD AIDS*. 2005;16 (11):772-4.
22. Glade CP, Van Der Vleuten CJ, van Erp PE, et al. The epidermis of chronic idiopathic lichen planus during topical treatment with the vitamin D $_3$ analogue KH 1060. *Clin Exp Dermatol*. 1998;23 (1):14-8.
23. Bouloc A, Revuz J, Bagot M, et al. KH 1060 for the treatment of lichen planus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Dermatol*. 2000;136 (10):1272.
24. Ronger S, Viillard AM, Meunier-Mure F, et al. Oral calcitriol: a new therapeutic agent in cutaneous lichen sclerosis. *J Drugs Dermatol*. 2003;2 (1):23-8.

BÖLÜM 19



VİTİLİGO VE D VİTAMİNİ

Ayşe AKBAŞ¹

VİTİLİGO

EPİDEMİYOLOJİ

Vitiligo deri ve mukozaları tutan değişik büyüklük ve sayıda, keskin sınırlı, depigmente yamalarla karakterize otoimmün bir deri hastalığıdır. Etkilenen bireyler arasında psikolojik ve sosyal damgalanmanın nedeni olup kişinin yaşam kalitesini bozar (1). Her iki cinstе eşit görülmektedir (2). Prevalansı % 0,5-2 , insidansı %0,06-2.28 aralığında bildirilmiştir (1,3,4). Türkiye’de ise insidansı %0,15-0,32 arasındadır (5). Çocukluk yaş grubunda insidansı % 1.85 olarak bildirilmiştir (6).

Vitiligo her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, olguların yarısında 20 yaşından önce, %25’inde 10-14 yaş öncesi lezyonların başladığı bildirilmektedir (7,8). Tüm dünyada görülmekle birlikte en sık Hindistan (%8.8), Meksika (%4) ve Japonya’da (%1.6) görülmektedir (8-10).

¹ Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, ayseakbas62@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1626-1796



Vitiligoda Topikal Vitamin D ile Monokromatik Excimer Lazer Kullanımı

308 nm monokromatik excimer lazer (MEL) ile topikal vit D analoglarının kombinasyon etkisi araştırıldığında elde edilen veriler tartışmalıdır. Bu nedenle, mevcut çalışmaların kalite açısından benzer olduğu ve zıt sonuçlar verdiği göz önüne alındığında kesin bir öneri yapılamamıştır. Lu-yan ve ark. 3 ay haftada 1 MEL bir kısım lezyona günde 2 kez takalsitol krem ve plasebo krem kullanılan çalışmalarında repigmentasyon açısından fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (103). Goldinger ve ark. 15 ay sonra tek başına excimer lazer ve excimer lazer ve kalsipotriol kombine gruplarında lezyon yüzey alanında önemli bir azalma olduğunu, ancak iki grup arasında önemli bir fark saptanmadığını bildirmişlerdir (104). Dwiya ve ark. çalışmalarında tedavi öncesi vit D düzeylerinin, araştırmaya katılanların 6'sında (%37,5) eksiklik, 9'unda (%56,3) yetersizliğin ve 1'inde (%6,3) normal olduğunu bildirmişler, hastalara vit D birlikte 308 nm excimer ışık fototerapi kombine tedavisi 8 hafta boyunca yapılmış ve bu yöntemin çocukluk çağı vitiligosunda anlamlı iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Yazarlar vitiligolu çocuklarda vit D seviyelerini artırmak için bu kombinasyonun monoterapiden daha iyi etkinlik sağladığını rapor etmişlerdir (105).

SONUÇ

Özetle araştırmacılar tarafından vit D ve analoglarının, immünsüpresif etkili olduğu, melanin sentezi ve melanositlerin kontrolünde rol oynadığı varsayılmaktadır. Bütün bu bulgular, klinisyenleri vitiligo hastalarında vit D bileşikleriyle tedavi nin etkilerini daha fazla araştırmaya yönelterek depigmentasyon tedavisinde yeni perspektifler açmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology*. 2020;236 (6):571-92.
2. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, et al. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65 (3):473-91
3. Driessche FV, Silverberg N. Pediatric current management of pediatric vitiligo. *Drugs*. 2015; 17:303-13.
4. Kruger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51 (10):1206-12.
5. Arıcan O, Koç K, Ersoy L. Clinical characteristics in 113 Turkish vitiligo patients. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2008;17:129-32.



6. Akbaş A, Kılınç F, Yakut Hİ, et al. Dermatologic diseases presenting with pigmentation disorders in children: a single center experience. *Journal of Pediatric Sciences*. 2015;7:1-8.
7. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25 (3):E1-13.
8. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *India J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73 (3): 149-56.
9. Said-Fernandez SL, Sanchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, et al. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: a review. *J Exp Ther Med*. 2021;21 (4):312.
10. Zhang Y, Cai Y, Shi M, et al. The prevalence of vitiligo: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (9):e0163806
11. Ezzedine K, Silverberg N. A Practical approach to the diagnosis and treatment of vitiligo in children. *Pediatrics*. 2016;138. pii: e20154126
12. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77 (1): 1-13.
13. Van Geel N, Mollet I, Brochez L, et al. New insights in segmental vitiligo: case report and review of theories. *Br J Dermatol*. 2012; 166 (2): 240-6.
14. Attili SK. Segmental and generalized vitiligo: both forms demonstrate inflammatory histopathological features and clinical mosaicism. *Indian J Dermatol*. 2013;58 (6): 433-8.
15. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet*. 1994; 55 (5): 981-90.
16. Spritz RA, Andersen GH. Genetics of vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35 (2):245-55.
17. Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, et al. Immuno precipitation of melanogenic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross-reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2). *Clin Exp Immunol*. 1997;109 (3):495-500.
18. Gökçek GE, Öksüm Solak E, et al. Vitiligo tanımlı hastalarda interferon-gamma/ interlökin-10 oranının hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkisi. *Bozok Tıp Derg*. 2020;10 (1):217-26
19. Ürün M, Görgülü A, Pişkin S, et al. Vitiligolu hastaların psikiyatrik durumları. *Dermatoz* 2013; 4 (1): 7-11.
20. Kutlubay Z, Uzunçakmak TK, Engin B, et al. Vitiligo and oxidative stress. *J Türk Acad Dermatol*. 2011;5 (4)1154r1
21. Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, et al. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 ;32 (7): 1089-98.
22. Akoglu G, Emre S, Metin A, et al. Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38 (7):701-6.
23. Kuhlreiber WM, Hayashi T, Dale EA, et al. Central role of defective apoptosis in autoimmunity. *J Mol Endocrinol*. 2003;31 (3):373-99.
24. Sandoval-Cruz M, Garcia-Carrasco M, Sanchez- Porras R, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev*. 2011;10 (12): 762-5.
25. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2003; 16 (2):90-100.
26. Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, et al. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol*. 1988; 90 (6): 783-9.
27. Benzekri L, Gauthier Y. Clinical markers of vitiligo activity. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76 (5): 856-62.



28. Harris JE, Cellular stress and innate inflammation in organ-specific autoimmunity: Lessons learned from vitiligo. *Immunol Rev.*2016; 269:11–25.
29. Dwivedi M, Kemp EH, Laddha NC, et al. Regulatory T cells in vitiligo: implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmun Rev.* 2015;14 (1):49-56.
30. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, et al. Role of oxidative stress and autoimmunity in onset and progression of vitiligo. *Exp Dermatol.* 2014;23:352–3.
31. Köse O , Özmen İ. Çocukluk çağı vitiligosu. *Turkderm.* 2011; 45(Suppl 2): 117-21.
32. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, et al. Vitiligo. *Lancet.* 2015; 386 (9988):74–84.
33. Kumar Jha A, Sonthalia S, Lallas A, et al. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond. *Int J Dermatol.* 2018 ; 57 (1):50–4.
34. Sawicki J, Siddha S, Rosen C. Vitiligo and associated autoimmune disease: retrospective review of 300 patients. *J Cutan Med Surg.* 2012;16 (4):261-6.
35. Gill L, Zarbo A, Isedeh Pet al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74 (2):295-302.
36. Percivalle S, Piccinno R, Caccialanza M. Concurrence of vitiligo and psoriasis: a simple coincidence? *Clin Exp Dermatol.* 2009;34 (1):90-1.
37. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017 ;77 (1):17–29.
38. Baykal L, Bahadır S. Çocuklarda vitiligo tedavisi ve yeni tedavi yaklaşımları. 2015; *Dermatoz /2/dermatoz doi:10.15624 Dermatoz 15062d2.*
39. Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europe ´enne des Me ´decins Spe ´cialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013;168:5-19.
40. Gianfaldoni S, Wollina U, Tchernev G, et al. Vitiligo in children: a review of conventional treatments. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6:213-7.
41. Akbas A, Kılınç F, Aktas A. Clinical and demographic characteristics of children with vitiligo: retrospective analysis of 105 cases. *Turkish J. Pediatr Dis.* 2019; Doi: 10.12956/Tchd.538826
42. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin d: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews.* 2012; 33 (3): 456-492.
43. Heriniaina RM , Banerjee P, Jinpeng Lu J, et al. Review of the relationship between vitamin d and vitiligo. *International Journal Of Recent Scientific Research (IJSR).* 2016; 7 (8):12982-6.
44. Charoenngam N , Holick MF . Immunologic effects of vitamin d on human health and disease. *Nutrients.* 2020;12 (7): 2097. doi: 10.3390/nu12072097 PMID: PMC7400911 PMID: 32679784
45. K. AlGhamdi, A. Kumar, N. Moussa. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol, and Leprol.* 2013; 79(6):750–8.
46. M Kıdır. D vitamininin, immün sistem, deri ve kanser ile ilişkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2013;20 (4):158-61.
47. Bikle DD, Vitamin D and the skin, *J. Bone. Miner. Metab.* 2010 ; 28 (2): 117-30.
48. Birlea SA, Costin GE, Norri DA. New insights on therapy with vitamin D analogs targeting the intracellular pathways that control repigmentation in human vitiligo. *Med Res Rev.* 2009;29:514–46.
49. Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, et al. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:937–41.
50. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: a review. *J Adv Res.* 2015;6 (6):793-804.



51. Penna G, Adorini L. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol.* 2000; 164: 2405–11.
52. Singh S, Singh U, Pandey S S. Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF- α , and IFN γ in vitiligo patients. *Indian J Dermatol.* 2012; 57 :12-4.
53. B. Sauer, L. Ruwisch, B. Kleuser, “Antiapoptotic action of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 in primary human melanocytes,” *Melanoma Research.* 2003;13(4): 339–47.
54. L. Tang, W. Fang, J. Lin, et al. “Vitamin D protects human melanocytes against oxidative damage by activation of Wnt/ β -catenin signaling,” *Laboratory Investigation* 2018 ;98 (12);1527–37.
55. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets.* 2008;9:345-59.
56. H. Watabe, Y. Soma, Y. Kawa et al. Differentiation of murine melanocyte precursors induced by $1,25$ -dihydroxyvitamin D3 is associated with the stimulation of endothelin B receptor expression. *J Invest Dermatol.* 2002;119 (3). 583–9.
57. Ersoy-Evans S, Commentary: vitamin D and autoimmunity. Is there an association? *J Am Acad Dermatol.* 2010;62 (6) 942–4.
58. Ustun I, Seraslan G, Gokce C, et al. Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014;22:110–3.
59. Varikasuvu SR, Aloori S, Varshney S, et al. Decreased circulatory levels of vitamin d in vitiligo: a meta-analysis. *An Bras Dermatol.* 2021;96 (3):284-94.
60. Upala S, Sanguankeo A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016;32 (4):181-90.
61. Y. Dong, N. Pollock, I. S. Stallmann-Jorgensen et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics.* 2010;125 (6),1104–11.
62. Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29:34–40.
63. Beheshti A, Ghadami H, Barikani A, Haj Manouchehri F. Assessment of vitamin D plasma levels in patients with vitiligo vulgaris. *Acta Medica Iranica.* 2014;52 (8): 601–6.
64. Karagün E, Ergin C, Baysak, S, et al. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. *Postepy dermatology and alergology*, 2016 ;33 (4): 300–2.
65. Shalaby MES, Ibrahim SM, Shorbagy MSE, Ahmed RAE. Evaluation of serum level of 25-hydroxy vitamin D in vitiligo patients. *Gulf J Dermatology Venereol.* 2017;24:45-9.
66. Willis M, Laing EM , Hall DB, et al. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2017; 85 (1):124–30.
67. Zhang X, Wang W, Li Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status in chinese children with vitiligo: a case-control study. *Clin Pediatr (Phila).* 2018 ;57 (7):802-5.
68. Alshiyab DM , Al-qarqaz FA , Heis LH , et al. Assessment of serum vitamin d levels in patients with vitiligo in Jordan: a case-control study. *Dermatol Res Prac.* 2019; Article ID 2048409, 4 pages <https://doi.org/10.1155/2019/2048409>
69. Amer AM, Khater EMG, Marei AM, et al. Evaluation of serum level of 25-hydroxy vitamin d in vitiligo patients. *Zagazig Univ Med J.* 2019;25:935-40.

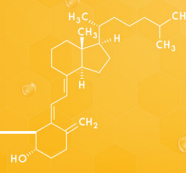


70. Takci Z, Tekin Ö, Ertugrul DT, et al. A case-control study: evaluation of vitamin D metabolism in patients with vitiligo. *Turk J Med Sci.* 2015; 45 (4): 837–41.
71. Lajevardi V. L, Nazemi MJ, Khodashenas Z, et al. Vitamin D serum level in vitiligo patients: a case-control study from Iran. *Iranian Journal of Dermatology.*2014; 17 (2): 59-62.
72. Doss RW, El-Rifaie AA, Gohary YM, et al. Vitamin D receptor expression in vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2015;60:544-8.
73. Xu X, Fu W.W, Wu W.Y. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in Chinese patients with vitiligo: a case-control study. *PLoS One.* 2012;7:e52778.
74. Khurram H, AlGhamdi KM. The relationship between the serum level of vitamin d and vitiligo: a controlled study on 300 subjects. *J Cutan Med Surg.* 2016;20 (2):139-45.
75. Prakash D, Karthikeyan K. A case control study of vitamin D levels in patients with vitiligo. *Int J Res Dermatol.* 2017;3:103
76. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).*2019;110 (4):262-272.. doi: 10.1016/j.ad.2018.08.006. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30857638
77. Sehrawat M, Arora TC, Chauhan A, et al. Correlation of vitamin d levels with pigmentation in vitiligo patients treated with nbuvb therapy. *ISRN Dermatol.* 2014 Mar 23;2014:493213. doi: 10.1155/2014/493213. PMID: 25006488; PMCID: PMC4005019.
78. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, et al. M, A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin d on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermato Endocrin.* 2013;5 (1):222-34.
79. Karaguzel G, Sakarya NP, Bahadir S, et al. Vitamin d status and the effects of oral vitamin d treatment in children with vitiligo: A prospective study. *Clin Nutrition.* 2016;15:28-31.
80. Lotti T, Buggiani G, Troiano M, et al. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current *Dermatol Ther.* 2008;21(Suppl 1):20-6.
81. Arca E, Tastan HB, Erbil AH, et al. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol* 2006;33 (5):338-43.
82. Hartmann A, Lurz C, Hamm H, et al. Narrow-band UVB311 nm vs. broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2005;44:736- 42.
83. Ada S, Sahin S, Boztepe G, et al. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:79-83.
84. Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.*2001;145:476-9.
85. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:137-8.
86. Travis LB, Silverberg NB: Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:495-8.
87. Gargoom AM, Duweb GA, Elzorhany AH, et al. Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. *Int J Clin Pharmacol Res.*2004;24:11-4.
88. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:269-73.
89. Kose O, Gur AR, Kurumlu Z, Erol E. Calcipotriol ointment versus clobetasol ointment in localized vitiligo: an open, comparative clinical trial. *Int J Dermatol.* 2002;41:616-8.
90. Wat H, Dytoc M. Off-label uses of topical vitamin d in dermatology: Canadian Dermatology Association. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2014; 18 (2): 91-108.



91. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAsoL and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology*. 1998;197:167-70.
92. Sarma N, Singh AK. Topical calcipotriol in childhood vitiligo: an Indian experience. *Int J Dermatol*. 2004;43:856-9.
93. Katayama I, Ashida M, Macda A, et al. Open trial of topical tacalcitol (1 alpha 24(OH)2D3) and solar irradiation for vitiligo vulgaris: upregulation of c-Kit mRNA by cultured melanocytes. *Eur J Dermatol*. 2003;13:372-6.
94. Rodriguez-Martin M, Garcia Bustinduy M, Saez Rodriguez M, et al. Randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy of topical tacalcitol and sunlight exposure in the treatment of adult nonsegmental vitiligo. *Br J Dermatol*. 2009; 160:409-14.
95. Whitton ME, Pinart M, Batehlor J, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1:)CD003263.
96. Göktas EO, Aydin F, Senturk N, et al. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:553-7.
97. Kullavanijaya P, Lim HW. Topical calcipotriene and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20 (5):248-51. doi: 10.1111/j.1600-0781.2004.00114.x. PMID: 15379875.
98. Leone G, Pacifico A, IacoveUi P, et al. Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 31:200-5, doi:10.1111/j.1365-2230.2005.02037.x.
99. Cherif F, Azaiz MI, Ben Hamida A, et al. Calcipotriol and PUVA as treatment for vitiligo. *Dermatol Online J*. 2003;9 (5):4.
100. Yalcin B, Sahin S, Bukulmez G, et al. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:634-7.
101. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol*. 2001;145 (3):472-5.
102. Baysal V, Yildirim M, Erel A, Kesici D. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:299-302.
103. Lu-yan T, Wen-wen F, Lei-hong X, et al. Topical tacalcitol and 308-nm monochromatic excimer light: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:310-4.
104. Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Burg G, Seifert B, Lächli S. Combination of 308-nm xenon chloride excimer laser and topical calcipotriol in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21 (4):504-8.
105. Dwiyanana RF, Pramita K.C, Nugrahaini, et al. D.P. *Dermatoloji Reports*. The efficacy of vitamin D supplementation in increasing 25-hydroxyvitamin D levels in childhood vitiligo patients receiving 308-nm-excimer light phototherapy *dermatoloji reports* 2019; 11(s1)<https://doi.org/10.4081/dr.2019.8049>

BÖLÜM 20



MELASMA VE D VİTAMİNİ

İbrahim Etem ARICA¹

GİRİŞ

Melasma sık görülen edinsel bir pigmentasyon hastalığıdır. Kloazma ya da gebelik maskesi olarak da bilinir. Genellikle en çok güneş ışınlarına maruz kalan bölgeler olan yüzde, özellikle de yanaklar, üst dudak, burun, alın ve çene bölgesinde görülür. Nadiren boyun ve ön kollarda da izlenebilir. Grimsi kahverengi yamalar ile karakterizedir. Yaşam kalitesini etkileyen kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Melasmanın tedavisi ve tekrar gelişiminden korunmak için sürekli ve sıkı bir güneşten korunma esastır (1). Tam bir güneşten korunma durumu deride sentezlenen bir vitamin olan D vitamininin serum seviyelerini etkileyebilir.

Melasma, “siyah” anlamına gelen Yunanca melas kelimesinden türetilmiştir. Her ırkta görülebilmekle birlikte, Asya, Orta Doğu, Afrika ve Latin Amerika kökenlilerde daha sık görülür (2.3). Melasmalı bireylerin neredeyse %90’ı kadındır

¹ Dr. Öğr. Üyesi Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., dretemarica@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2733-2534



korunmak amacıyla sıkı güneşten korunma önerilen olgularda serum D vitamini seviyelerinin değerlendirilmesi ve gerekli görülen durumlarda desteklenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Oluwatobi A., Ogbechie-Godec, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol & Therapy J.* 2017; 7 (3): 305-18.
2. Dessinioti C, Lotti TM, Stratigos AJ, et al. Melasma. In Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM (Eds.), *European Handbook Dermatological Treatments*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2015: 613-9.
3. Rodrigues M, Pandya AP. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Austral J Dermatol.* 2015; 56: 151-63.
4. Küçük ÖS. Current Treatment Approaches for Melasma. *Bezmialem Science.* 2018; 6: 54-62.
5. Abdalla MA, Nayaf MS, Hussein SZ. Evaluation of Vitamin D in Melasma Patients. *Revista Română de Medicină de Laborator.* 2019 ;27 (2): 219-221.
6. Chaitanya NC, Priyanka DR, Madireddy N, et al. Melasma Associated with Periodontitis, Anemia, and Vitamin D Abnormalities: A Chance Occurrence or a Syndrome. *J Contemp Dent Pract.* 2018;19 (10):1254-1259.
7. ALGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:750-8.
8. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAsol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology.* 1998;197:167-70.
9. Parsad D, Kanwar AJ. Topical vitamin D3 analogues in the treatment of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22:487-8.
10. Baysal V, Yildirim M, Erel A, Kesici D. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:299-302.
11. Yalçın B, Sahin S, Bükülmez G, et al. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: A preliminary study. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:634-7.
12. Milde P, Hauser U, Simon T, et al. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1991;97 (2):230-239.
13. Oikawa A, Nakayasu M. Stimulation of melanogenesis in cultured melanoma cells by calciferols. *FEBS Lett.* 1974;42:32-5.
14. Ranson M, Posen S, Mason RS. Human melanocytes as a target tissue for hormones: in vitro studies with 1 alpha-25, dihydroxyvitamin D3, alphamelanocyte stimulating hormone, and beta-estradiol. *J Invest Dermatol.* 1988;91 (6):593-8.
15. Kuroki T. Possible functions of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3, an active form of vitamin D3, in the differentiation and development of skin. *J Invest Dermatol.* 1985;84 (6):459-60.
16. Tomita Y, Torinuki W, Tagami H. Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol.* 1988;90:882-4.
17. Watabe H, Soma Y, Kawa Y, et al. Differentiation of murine melanocyte precursors induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with the stimulation of endothelin B receptor expression. *J Invest Dermatol.* 2002;119:583-9.
18. Mansur CP, Gordon PR, Ray S, et al. Vitamin D, its precursors, and metabolites do not affect melanization of cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol.* 1988;91 (1):16-21.

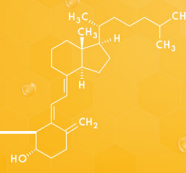


19. Birlea SA, Costin GE, Norri DA. New insights on therapy with Vitamin D analogs targeting the intracellular pathways that control repigmentation in human vitiligo. *Med Res Rev.* 2009;29:514-46.
20. Hong DK, Kim TJY, Park JK, Haw CR. Effect of calcipotriol (MC 903), a novel synthetic derivative of vitamin D on the growth of cultured human keratinocytes and melanocytes. *Korean J Dermatol.* 1992;30:811-23.
21. Abdel-Malek ZA, Ross R, Trinkle L, et al. Hormonal effects of vitamin D3 on epidermal melanocytes. *J Cell Physiol.* 1988;136:273-80.
22. Tadokoro T, Yamaguchi Y, Batzer J, et al. Mechanisms of skin tanning in different racial/ethnic groups in response to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol.* 2005;124:1326-32.
23. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets.* 2008;9:345-59.
24. De Haes P, Garmyn M, Degreef H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. *J Cell Biochem.* 2003;89:663-73.
25. Mason RS, Holliday CJ. 1,25-Dihydroxyvitamin D Contributes to Photoprotection in Skin Cells. In: Norman A, Bouillon R, Thomasset M (Eds.), *Vitamin D Endocrine System: Structural, Biological, Genetic and Clinical Aspects.* Riverside: University of California. 2000:605-8.
26. Sauer B, Ruwisch L, Kleuser B. Antiapoptotic action of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 in primary human melanocytes. *Melanoma Res.* 2003;13:339-4770.
27. Han J, Colditz GA, Hunter DJ. Polymorphisms in the MTHFR and VDR genes and skin cancer risk. *Carcinogenesis.* 2007;28:390-7.
28. Jablonski NG. The evolution of human skin and skin color. *Annu Rev Anthropol.* 2004;33:585-623.
29. Loomis WF. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science.* 1967;157:501-6.
30. Becker S, Schiekofer C, Vogt T, Reichrath J. Melasma Ein Update zu Klinik, Therapie und Prävention. *Hautarzt.* 2017; 68: 120-6.
31. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121 (1):297-300.
32. Felton SJ. Concurrent beneficial (vitamin D production) and hazardous (cutaneous DNA damage) impact of low-level summer sunlight exposures. *Br J Dermatol.* 2016;175 (6):1320-8.
33. Kalajian TA, Aldoukhi A, Veronikis AJ, et al. Ultraviolet B light emitting diodes (LEDs) are more efficient and effective in producing Vitamin D3 in human skin compared to natural sunlight. *Sci Reports.* 2017; 7 (1):1-8.
34. Gozdzik A, Barta JL, Weir A, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations fluctuate seasonally in young adults of diverse ancestry living in Toronto. *J Nutr.* 2010;140 (12):2213-20.
35. Holick MF. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. *Anticancer Res.* 2016;36:1345-56.
36. Holick MF. McCollum award lecture 1994: Vitamin D: New horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:619-30.
37. Willis CM, Laing EM, Hall DB, et al. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:124-30.



38. Prabhu AV, Luu W, Li D, et al. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production. *Lipid Res.* 2016; 64: 138-51.
39. Hanel A, Carlberg C. Skin colour and vitamin D: An update. *Exp Dermatol.* 2020;29:864-75.
40. S. Stewart AE, Roeklein KA, Tanner S, Kimlin MG. Possible contributions of skin pigmentation and vitamin D in a polyfactorial model of seasonal affective disorder. *Medical Hypotheses.* 2014; 83; 517-25.
41. Kollias N. The spectroscopy of human melanin pigmentation. In: Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB, editors. *Melanin: its role on human photoprotection.* Overland Park, KS: Valdenmar Publishing; 1995:31-8.
42. Zonios G, Dimou A, Bassukas I, et al. Melanin absorption spectroscopy: new method for noninvasive skin investigation and melanoma detection. *J Biomed Opt.* 2008;13 (1):014017.
43. Stein EM, Laing EM, Hall DB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr.* 2006;83 (1):75-81.
44. Hall LM, Kimlin MG, Aronov PA, et al. Vitamin D intake needed to maintain target serum 25-hydroxyvitamin D concentration in participants with low sun exposure and dark skin pigmentation is substantially higher than current recommendations. *J Nutr.* 2009;140 (3):542-50.
45. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: their National health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:187-92.
46. Harris SB, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:1232-6.
47. Kasahara AK, Singh RJ, Noymer A. Vitamin D serum seasonality in the United States. *PLoS One.* 2013;8 (6):1-6.
48. Shih BB, Farrar MD, Cooke MS, et al. Fractional Sunburn Threshold UVR Doses Generate Equivalent Vitamin D and DNA Damage in Skin Types I-VI but with Epidermal DNA Damage Gradient Correlated to Skin Darkness. *J Invest Dermatol.* 2018;138 (10):2244-52.
49. Fajuyigbe D, Lwin SM, Diffey BL, et al. Melanin distribution in human epidermis affords localized protection against DNA photodamage and concurs with skin cancer incidence difference in extreme phototypes. *FASEB J.* 2018;32 (7):3700-6.
50. Young AR, Morgan KA, Ho TW, et al. Melanin has a Small Inhibitory Effect on Cutaneous Vitamin D Synthesis: A Comparison of Extreme Phenotypes. *J Invest Dermatol.* 2020;140 (7):1418-26.e1.
51. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, et al. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr.* 2012;14;108 (9):1557-61.
52. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 2092-7.
53. Neale RE, Khan SR, Lucas RM, et al. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *Br J Dermatol.* 2019;181 (5):907-15.
54. Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019;181 (5):916-31.

BÖLÜM 21



ROZASE VE D VİTAMİNİ

Nalan SARAÇ¹

GİRİŞ

D vitamini, kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayarak, kemik metabolizmasını kontrol eden, immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri de olan bir hormondur. Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesinde de önemlidir. Son yıllarda immun sisteme olan etkileri ile atopik dermatit, psoriasis, vitiligo, akne ve rozase gibi pek çok dermatolojik hastalıklarda da rolünün olduğu bilinmektedir (1-3).

Rozase orta yüz bölgesini tutan, remisyon ve ataklarla seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (4-8). Rozasenin kesin etyopatogenezi bilinmemektedir ancak patogenezinde D vitamininin de etkisi olduğu belirtilmektedir (8-10).

Yapılan çalışmalarda doğal immün sistem ile ilişkili bir antimikrobiyal peptit (AMP) olan katelisidin gen promotöründe bir D vitamini yanıt elemanının varlığı, D vitamininin katelisidin artışına yol açarak rozase gelişimine etkisi olduğu bildirilmektedir (2,3,6,7-11).

¹ Uzm. Dr., Liv Hospital Samsun, dr.nalan.10@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8289-1086



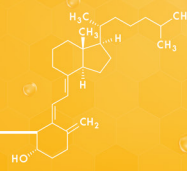
KAYNAKLAR

1. Navarro-Trivino FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the skin:a review for dermatologists *Actas Dermosifiliorg.* 2019;110:262-72.
2. Çifci N. D Vitamini düzeylerinin deri hastalıkları üzerine etkisinin retrospektif değerlendirilmesi *Kocaeli Med J* 2018;7 (3):47-54.
3. Ekiz Ö, Balta İ, Bülbül Şen Bilge, et al. Vitamin D status in patients with rosacea *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33 (1):60-2.
4. Gür Aksoy G. Rozasea Türkiye Klinikleri *J Dermatol* 2015;8 (3):28-34.
5. Turan H, Başkan E. Rozasenin tanı ve tedavisindeki yenilikler Türkiye Klinikleri *J Dermatol* 2016;9 (2):100-7.
6. Gürel G, Karadöl M, Çölgeçen E. A case-control study on rosacea and vitamin D levels *J Surg Med* 2018; 2 (3):269-72.
7. Park BW, Ha JM, Cho EB, et al. A study on vitamin D and cathelicidin status in patients with rosacea: serum level and tissue expression *Ann Dermatol* 2018;30 (2):136-42.
8. Sarıcaoğlu H, Ünal İ, Karaman G, Ferahbaş Kesikoğlu A, Karadağ AS, Şıkar Aktürk A, Kalkan G. Akne ve Rozasea Tanı ve Tedavi Ünal İ Rozase 2018;335-450 Galenos Yayın Evi, İstanbul.
9. Akdoğan N, Allı N, İncel Uysal P, et al. Role of serum 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with rosacea: a case-control study *Clin Exp Dermatol* 2018;44 (4):397-403.
10. Hagag MM, Bayomy NR, El-Horish DBM. Study of vitamin D and calcium levels in patient with rosacea *EJHM* 2021; 84: 2405-10.
11. Aşkar Ş, Aşkar TK. Antimikrobiyel proteinler ve bağışıklıktaki önemi. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2017; 6 (2):82-6.
12. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3 (2):118-26.
13. Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol* 2008; 128 (4):773-5.
14. Palatsi R, Kelhada HL, Hagg P. New insights in the pathogenesis and treatment of rosacea. *Duodecim.* 2012;128 (22):2327-35.
15. Salzar S, Kresse S, Hirai Y, Koglin S, Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation:possible implications for rosacea. *J Dermatol* 2014;76 (3):173-9.
16. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (5): 749-58;quiz 759-60.
17. Steinhof M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:15-26.
18. Wirth PJ, Henderson BergMH, Sadick N. Real-world efficacy azelaic acid 15% gel for the reduction of inflammatory lesions of rosacea. *Skin Therapy Lett* 2017;22:5-7.
19. Coda AB, Hata T, Miller J, et al. Cathelicidin, kallikrein 5 and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol* 2013;69 (4):570-7.
20. Liu RH, Smith MK, Basta SA, Farmer AR. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea:a systematic review of randomized controlled trials *Arch Dermatol* 2006;142 (8):1047-5233.
21. Two AM, Hata TR, Nakatsuji T, et al. Reduction in serine protease activity correlates with improved rosacea severity in a small, randomized pilot study of a topical serine protease inhibitor. *J Invest Dermatol* 2014;134:1143-5.



22. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol* 2014;134:2728-36.
23. Zhang H, Tang K, Wang Y, et al. Rosacea treatment :review and update. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11 (1):13-24.
24. Chen L, Tsai TF. The role of β -blockers in dermatological treatment: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32 (3):363–71.
25. Logger JGM, Olydam JI, Driessen RJB. Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: a systematic review and update on proposed mode of action. *J Am Acad Dermatol.* 2020 doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.129.
26. Li J, Yuan X, Tang Y, et al. Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea. *Int Immunopharmacol.* 2020;79:106178.
27. Zhang H, Tang K, Wang Y,et al. Use of Botulinum Toxin in Treating Rosacea: A Systematic Review *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021;14:407-17.
28. Amir Ali A, Vender R, Vender R. The role of IL-17 in papulopustular Rosacea and future directions. *J Cutan Med Surg* 2019;23 (6):635–41.

BÖLÜM 22



AKNE VE D VİTAMİNİ

Selma KORKMAZ¹

GİRİŞ

Akne vulgaris, artmış sebum üretimi ve sebace bezlerden salınan inflamatuvar sitokinlerle karakterize pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1,2). Çoğunlukla gençlerin %85'inde görülen bu hastalık daha az sıklıkla yenidoğan ve süt çocukluğu dönemlerinde, prepübertal dönemde ve ileri yaş hastalarda da karşımıza çıkabilir (3,4). Akne vulgaris seboreik bölgelerde komedonlar, çoğu olguda ek olarak inflamatuvar lezyonlar ve bazı olgularda inflamatuvar lezyonlar sonrası gelişmiş izler ile kendini gösterir. Klinik tablo, hafif komedonal akneden çok ağır nodülökistik hastalığa kadar değişebilmektedir. Genellikle pubertede yüz, sırt ve göğüs bölgesinde yerleşen komedon, papül, püstül, nodülökistik lezyonlar ile seyretmektedir (5).

Hastada baskın olarak bulunan lezyon tipine komedonal, papülopüstüler, nodüler, nodülökistik ve konglobat akne olarak gruplandırılabilirdiği gibi; hastalık

¹ Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., selmakorkmaz@sdu.edu.tr
ORCID iD: 0000-0003-3877-3976



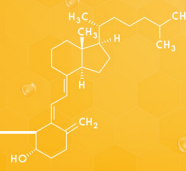
KAYNAKLAR

1. Acharya P, Mathur M. Vitamin D deficiency in patients with acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis *Australas J Dermatol*. 2020;61 (1):e146-e149. Doi: 10.1111/ajd.13165.
2. Soyuduru G, Adışen E, Aksakal AB. Akne Vulgaris Patogenezi Güncel. *Dermatoz*;2017:1-9. Doi:10.15624.dermatoz17082d1.
3. Cong TX, Hao D, Wen X et.al. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of Dermatological Research*. 2019; 311:337–349. Doi: 10.1007/s00403-019-01908-x.
4. Aksaç SE, Bilgili SG, Yavuz İH, Yavuz GÖ. Akne vulgariste etyopatogenez. *Van Tıp Derg* 2018;25 (2):260-7. Doi: 10.5505/vtd.2018.85520.
5. Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V (Editörler). *Dermatoloji*. 3.basım.2008:1189-216. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
6. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Akne vulgarisalle RP. *Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment*. *Dermatol Clin*. 2012;30 (1):99-106. Doi: 10.1016/j.det.2011.09.001.
7. Bhat YJ, Latief İ, Hassan İ. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83 (3):298-306. Doi: 10.4103/0378-6323.199581
8. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1953. Doi: 10.12688/f1000research.15659.1
9. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 5:8-12. Doi: 10.1111/jdv.14374
10. Topan AE, Şavk E, Karaman G et.al. Akne vulgaris patogenezinde D vitamini ve interlekin-17'nin rolünün değerlendirilmesi. *Turkderm*2019;53:68-72. Doi:10.4274/turkderm.galenos.2018.81236
11. Kistowska M, Meier B, Proust T et. al. *Propionibacterium acnes* Promotes Th17 and Th17/Th1 Responses in Acne Patients. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015; 135: 110–8. Doi: 10.1038/jid.2014.290. Epub 2014 Jul 10.
12. Agak GW, Qin M, Nobe J et.al. *Propionibacterium acnes* induces an interleukin-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014; 134 (2): 366–73.
13. Corvec S, Dagnelie MA, Khammari A, Dréno B. Taxonomy and phylogeny of *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *acnes* in inflammatory skin diseases. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146 (1):26-30. Doi: 10.1016/j.annder.2018.11.002.
14. Çiftçi N. D Vitamini Düzeylerinin Deri Hastalıkları Üzerine Etkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Kocaeli Med J* 2018; 7: 3:47-54 .
15. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr* 2019 May;110 (4):262-272. Doi: 10.1016/j.ad.2018.08.006.
16. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review *Journal of Advanced Research*. 2015; 6: 793–804. Doi: 10.1016/j.jare.2014.01.011.
17. Yavuz D, Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitamini İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı *Ankara Med J*, 2014; 14 (4): 162-71. Doi: 10.17098/amj.19812.



18. Thiboutot DM, Layton AM, Eady EA. IL-17:a key player in the P. acnes inflammatory cascade? *J Invest Dermatol.* 2014;134:307-310. Doi: 10.1038/jid.2013.400.
19. Kelh la HL, Palatsi R, Fyhrquist N et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One.* 2014 25;9: e105238 Doi:10.1371/journal.pone.0105238
20. Agak GW, Kao S, Ouyang K et.al. Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by Propionibacterium acnes Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *J Invest Dermatol* 2018;138 (2):316-24. Doi:10.1016/j.jid.2017.07.842.
21. Alhetheli G, Elneam AIA, Alsenaid A, Al-Dhubaibi M. Vitamin D Levels in Patients with and without Acne and Its Relation to Acne Severity: A Case-Control Study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2020;13 759–65. Doi: 10.2147/CCID.S271500.
22. Lee WJ, Choi,YH, Sohn MY et al. Expression of Inflammatory Biomarkers from Cultured Sebocytes was Influenced by Treatment with Vitamin D. *Indian J Dermatol.* 2013; 58 (4): 327. Doi: 10.4103/0019-5154.113959.
23. Mehta-Ambalal S. Clinical, Biochemical, and Hormonal Associations in Female Patients with Acne: A Study and Literature Review *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10 (10):18-24.
24. Kramer C , Seltmann H , Seifert M et.al. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;113 (1-2):9-16. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.10.010.
25. Kemeriz F, Tuncer SC, Acar EM, Tuğrul M. Evaluation of 25-hydroxy vitamin D levels and disease severity in patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther.* 2020;33 (3):e13393. Doi: 10.1111/dth.13393
26. Abd-Elmaged WM, Nada EA, Hassan MH et.al. Lesional and circulating levels of interleukin-17 and 25-hydroxycholecalciferol in active acne vulgaris: Correlation to disease severity. *J Cosmet Dermatol* 2019;18 (2):671-6. Doi:10.1111/jocd.12715
27. Yildizg ren MT, Togr l AK. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermatoendocrinol.* 2015; 14:6 (1):e983687. Doi: 10.4161/derm.29799.
28. Al-Taiair A, AlKhabbaz M, Rahman A et.al. Plasma 25-Hydroxy Vitamin D is not Associated with Acne Vulgaris. *Nutrients.* 2018;10 (10):1525. Doi: 10.3390/nu10101525.
29. Toossi P, Azizian Z, Yavari H et. al. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in patients with acne vulgaris and its association with disease severity. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015; 12 (3): 238–42. Doi:10.11138/ccmbm/2015.12.3.238.
30. El-Hamd MA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Aly SS. Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18 (1):16-20.DoI: 10.1111/jocd.12503.
31. Karabay EA,  erman AA. Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin-D and C-Reactive Protein in Acne Vulgaris Patients. *Turkiye Klinikleri J Dermatol.* 2019;29 (1):1-6. Doi: 10.5336/dermato.2018-63846.
32. Wang M, Zhou Y, Yan Y. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in acne patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* 2021 Mar 10. Doi: 10.1111/jocd.14057.
33. Lim SK, Ha JM, Lee YH et. al. Comparison of Vitamin D Levels in Patients with and without Acne: A Case-Control Study Combined with a RandomizedControlledTrial.*PLoSOne.* 2016;11 (8):e0161162. Doi:10.1371/journal.pone.0161162
34. Ahmed Mohamed A, Salah Ahmed EM , Abdel-Aziz RT et al. The impact of active vitamin D administration on the clinical outcomes of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2020;1-6. Doi: 10.1080/09546634.2019.1708852

BÖLÜM 23



HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA VE D VİTAMİNİ

Yılmaz ULAŞ¹

GİRİŞ

Akne inversa olarak da bilinen Hidradenitis Süpürativa (HS) genel popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık tipik olarak apokrin ter bezlerinin yoğun olarak bulunduğu bölgelerde (koltuk altı, genital bölge, kasık, meme altı, perianal bölge ve kalçalar) sıklıkla puberteden sonra ortaya çıkar (1,2). Kıl foliküllerinin çevresinden başlayan inflamasyon ağırlı nodüllere, apselere ve sonraki aşamada sinüs yolları/fistüller ve geniş skarlara dönüşür (2). HS en sık 20-40 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülür (E/K:1/3) (3,4).

HS folikülopilosebaze ünitenin inflamatuvar hastalığı olarak kabul edilmektedir. HS'nin kesin nedeni henüz bilinmemekle birlikte, folikülopilosebaze ünitede bir tıkanıklık ile başladığı ve devamında doğal ve kazanılmış immünitede bir bozukluk olduğu görülmüştür (4). HS etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynayabilir. Son zamanlarda şiddetli HS hastalığı olan sınırlı sayıda hastada hücre zarında yer alan bir proteaz olan gama-sekretazın alt birimlerini kodlayan

¹ Uzm Dr, Kayseri Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, dryilmazulas@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4290-2320



HS ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişki hala tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Yapılan çalışmalarda düşük D vitamini düzeylerinin sistemik bir inflamasyonun bir sonucu olabileceği bildirilmiş (14,15). Ayrıca obezite, sigara kullanımı, düşük süt ve süt ürünü tüketimi, fiziksel aktivitelerinde azalma gibi durumlarda ve kadınlarda vitamin D eksikliği sık görüldüğü daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (12,16-18). HS'da ise benzer nedenlerden dolayı D vitamini eksikliğinin sık görülebileceği sonucuna varılabilir. Çünkü hastaların çoğu kadındır, obezite oranı sıktır, sigara kullanımı yaygındır, sıklıkla alevlenmeye neden olabileceği için süt ve ürünlerini kullanmakta kaçınırlar, ileri evre hastalarda ciddi bir fiziksel aktivitede azalma nedeniyle yeterince güneş ışığı alamadıkları görülür ve ayrıca hastalarda yoğun bir sistemik inflamasyon vardır. Bunlar neticesinde azalmış D vitamini HS patogenezinde yer alan deri bariyer bütünlüğünde bozulma, AMP ve TLR 2 ekspresyonunda azalmaya yol açarak derinin doğal immünesinin bozulmaya neden olarak HS lezyonlarının oluşmasında ve şiddetinde artışa katkıda bulunması şaşırtıcı olmayacaktır (9).

D vitamini HS hastalıklarının başlangıcı, ilerlemesi ve önlenmesi ile ilişkilendirilen yeterince çalışma bulunmadığı görülmektedir. HS hastalarında D vitamini koruyucu veya tedavi edici etkilerinin gösterilmesi ve tedavi protokolünde yer verilebilmesi (kullanım süresi, doz vs) için iyi planlanmış ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda HS'da D vitamini ve tedavisinin önemi arttığı görülmekte ve rutin olarak tüm HS hastalarında D vitamini düzeyinin bakılması ve eksiklik bulunan hastalarda D vitamini başlanması önerilmektedir (9,19). Son olarak 2019 yılında yayınlanan Kuzey Amerika Hidradenitis Süppürativa Tedavi Klavuzuna göre vitamin D tedavisi Kanıt düzeyi II ve tavsiye gücü B önerisi olarak yer almıştır. (19). Fakat psöriasis gibi bazı dermatolojik hastalıklarda D vitamini topikal kullanımı mevcut iken HS'de topikal D vitamini kullanımı ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak D vitamini HS hastalarında prognoz üzerine etkileri ve D vitamini tedavisinin etki ve olası yan etkileri belirlemek için daha fazla randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

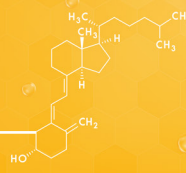
KAYNAKLAR

1. Fabbrocini G, Marasca C, Luciano MA, et al. Vitamin D deficiency and hidradenitis suppurativa: the impact on clinical severity and therapeutic responsivity. *J Dermatolog Treat.* 2020;29:1-2. Doi: 10.1080/09546634.2020.1714538.
2. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;183 (6):999-1010. Doi: 10.1111/bjd.19556.



3. Borlu M, Alpsoy E, Atakan N ve ark. Türkiye Hidradenitis Süpürativa Tanı ve Tedavi Klavuzu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2021;31 (1):57-80. Doi: 10.5336/dermato.2020-80699.
4. Choi F, Lehmer L, Ekelem C, Mesinkovska NA. Dietary and metabolic factors in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2020;59 (2):143-53. Doi: 10.1111/ijd.14691.
5. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29 (7):1347-53. Doi: 10.1111/jdv.12857.
6. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2014;7:69-87. Doi: 10.2147/JIR.S63898.
7. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19 (2):223-35. Doi: 10.1007/s40257-017-0323-8.
8. Acharya P, Mathur M. Vitamin D deficiency in patients with acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Dermatol.* 2020;61 (1):146-9. Doi: 10.1111/ajd.13165.
9. Moltrasio C, Tricarico PM, Genovese G, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum levels inversely correlate to disease severity and serum C-reactive protein levels in patients with hidradenitis suppurativa. *J Dermatol.* 2021;48 (5):715-7. Doi: 10.1111/1346-8138.15797.
10. Liu W, Zhang L, Xu HJ, et al. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19 (9):2736. Doi: 10.3390/ijms19092736.
11. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31 (2):74-86. Doi: 10.1159/000485132.
12. Fernandez JM, Marr KD, Hendricks AJ, et al. Alleviating and exacerbating foods in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Ther.* 2020;33 (6):e14246. Doi: 10.1111/dth.14246.
13. Kelly G, Sweeney CM, Fitzgerald R, et al. Vitamin D status in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2014;170 (6):1379-80. Doi: 10.1111/bjd.12900.
14. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17 (3):335-41. Doi: 10.1007/s11154-016-9366-z.
15. Waldron JL, Ashby HL, Cornes MP, et al. Vitamin D: a negative acute phase reactant. *J Clin Pathol.* 2013;66 (7):620-2. Doi: 10.1136/jclinpath-2012-201301.
16. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, et al. Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl.* 2019;9 (1):20-31. Doi: 10.1038/s41367-019-0010-8.
17. Barrea L, Fabbrocini G, Annunziata G, et al. Role of Nutrition and Adherence to the Mediterranean Diet in the Multidisciplinary Approach of Hidradenitis Suppurativa: Evaluation of Nutritional Status and Its Association with Severity of Disease. *Nutrients.* 2018;11 (1):57. Doi: 10.3390/nu11010057.
18. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, et al. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int.* 2019;122:67-90. Doi: 10.1016/j.envint.2018.11.052.
19. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81 (1):76-90. Doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.067.

BÖLÜM 24



SEBOREİK DERMATİT VE D VİTAMİNİ

Dilek BAŞARAN¹

GİRİŞ

Seboreik dermatit sık görülen kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Derinin özellikle yağ bezlerinden zengin saçlı deri, yüz ve üst gövde gibi bölgelerini tutan eritemli, papüloskuamöz karakterde döküntüler ve kepeklenmeler olarak seyreder. Toplumda sıklığı ortalama olarak %5 civarındadır ve hayat kalitesini düşüren cilt hastalıkları sıralamasında atopik dermatit ve kontakt dermatitin ardından üçüncü sırada gelmektedir (1,2).

Seboreik dermatit, HIV/AIDS hastaları, organ nakli alıcıları ve lenfoma hastaları gibi immünitesi baskılanmış hastalarda daha yaygındır. AIDS hastalarında sıklık %83 kadar yüksek bulunmuştur. Bu da etyolojisinde immun sistemin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bunun dışında çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda da görülme sıklığı normal topluma göre daha fazladır. Mevsimsel olarak da görülme sıklığı değişir, yaz aylarında güneş ışığına maruz kalmakla sıklığı azalır (3).

¹ Uzm. Dr., Özel Muayenehane, drdilekbasaran@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-2532-3979



Topikal steroid tedavisine dirençli 32 hasta üzerinde topikal betametazon dipropiyonat ve kalsipotriol kombinasyonu kullanılarak yapılan retrospektif bir çalışmada hastalar 10 hafta boyunca takip edilmiş ve tam iyileşme 2, 4 ve 10. haftalarda sırasıyla %15.6, %40.6 ve %59.4 olarak tespit edilmiştir. Kombinasyon tedavisinin özellikle dirençli hastalarda iyi bir alternatif olacağı düşüncesi belirlenmiştir (21).

SONUÇ

Seboreik dermatit etyolojisinde D vitamini eksikliğinin rolünden dolayı tedavide oral ve/veya topikal D vitamini kullanımı ümit verici görülmektedir.

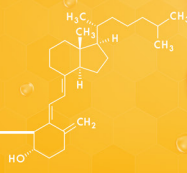
KAYNAKLAR

1. StatPearls. Tucker D, Masood S. *Seborrheic Dermatitis 2021* (Haziran 2021'de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551707/> adresinden ulaşılmıştır)
2. Sampogna F, Linder D, Piaserico S, et al. Quality of life assessment of patients with scalp dermatitis using the Italian version of the Scalpdex. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94 (4): 411-4.
3. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 2013; 31 (4): 343-51.
4. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *Journal of clinical and investigative dermatology* 2015; 3 (2): 10.13188/2373-1044.1000019. doi:10.13188/2373-1044.1000019
5. F. Sparber, F. Ruchti, S. LeibundGut-Landmann. Host immunity to Malassezia in health and disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020; 10: 198.
6. Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, Töröcsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol.* 2017;9 (1):e1375636. doi: 10.1080/19381980.2017.1375636.
7. Guo JW, Lin TK, Wu CH et al. Human sebum extract induces barrier disruption and cytokine expression in murine epidermis. *J Dermatol Sci.* 2015;78 (1):34-43. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.010.
8. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* 2007;16:618-25.
9. Emre S, Metin A, Demirseren DD, et al. The association of oxidative stress and disease activity in seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304 (9):683-7. doi: 10.1007/s00403-012-1254-0.
10. Sepidarkish M, Farsi F, Akbari-Fakhrabadi M, et al. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials, *Pharmacological Research*, 2019; 139: 141-52. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.011.



11. Dimitrova J. (Study of the level of 25-hydroxyvitamin D in patients with seborrheic dermatitis. *Scripta Scientifica Medica*. 2013;45: 10. doi: 10.14748/ssm.v45i1.345
12. Rahimi S, Nemati N, Shafaei-Tonekaboni S. Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in Patients with Seborrheic Dermatitis: A Case-Control Study. *Dermatology Research and Practice*. 2021: 1-5. doi:10.1155/2021/6623271.
13. Çiftçi N. D Vitamini Düzeylerinin Deri Hastalıkları Üzerine Etkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2018; 7: 47-54.
14. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, et al. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015; 81: 344-55.
15. Dimitrova J. The effect of vitamin D supplementation on recurrences of seborrheic dermatitis. *International Journal of Current Advanced Research*. 2017; 6: 2446-48. doi:10.24327/ijcar.2017.2448.0025.
16. Tadaki T, Kato T, Tagami H. Topical active vitamin D3 analogue, 1,24-dihydroxycholecalciferol, an effective new treatment for facial seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat* 1996; 7: 139-41, doi:10.3109/09546639609086874.
17. Kowalzik L, Schlehaider UK. An Open pilot study of topical calcipotriol in seborrheic eczema. *Journal of Dermatological Treatment*. 1998; 9 (1), 49-51, doi: 10.3109/09546639809160691
18. Nakayama J. Four cases of seborrheic dermatitis of the face and scalp successfully treated with 1a-24 (R)-dihydroxycholecalciferol (tacalcitol) cream. *European Journal of Dermatology*. 2000; 10 (7): 528-532.
19. Basak PY, Ergin S. Comparative effects of calcipotriol and betamethasone 17-valerate solution in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 86-8.
20. Berth-Jones J, Adnitt PI. Topical calcipotriol is not effective in facial seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2001;12 (3):179. doi: 10.1080/09546630152608339.
21. Yap FB. The Role of Combination Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate Gel in the Treatment of Moderate-to-Severe Scalp Seborrheic Dermatitis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018; 18 (4): 520-23. doi: 10.18295/squmj.2018.18.04.015.

BÖLÜM 25



OTOİMMÜN BÜLLÖZ HASTALIKLAR VE D VİTAMİNİ

Sezgi SARIKAYA SOLAK¹

GİRİŞ

Otoimmün büllöz hastalıklar, deri ve/veya mukozalardaki keratinositlerin birbirine veya bazal membrana tutunmasını sağlayan yapısal proteinlere karşı otoantikor gelişmesi sonucu ortaya çıkan, vezikül ve büller ile seyreden bir grup hastalıktır. Temel olarak pemfigus ve pemfigoid olmak üzere iki grubu ayrılırlar.

Pemfigus grubu hastalıklar, keratinositlerin birbirlerine bağlanmasını sağlayan desmozomlardaki, desmoglein 1 ve desmoglein 3'e karşı gelişen otoantikorlarla karakterizedir. Bu grup içinde sık görülen başlıca hastalıklar pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus'tur. Pemfigus grubu hastalıkların etyolojisi bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktıkları düşünülmektedir. Patogenezinde otoreaktif T ve B hücreleri rol oynamakta, dolaşımda desmogleinlere karşı oluşan otoantikorlar bulunmaktadır. Pemfigus grubu hastalıkların tedavisinde başta sistemik steroidler olmak üzere, adjuvan immünsüpresif teda-

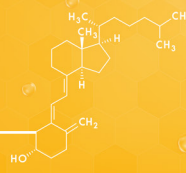
¹ Doç. Dr., Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., sezgisarikayasolak@trakya.edu.tr
ORCID iD: 0000-0002-8572-8249



KAYNAKLAR

1. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013;381 (9863):320-32.
3. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: what should a dermatologist know? *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154 (6):669-80.
4. Tukaj S. Vitamin D in autoimmune bullous disease. *Acta Biochim Pol*. 2020;67 (1):1-5.
5. Yang M, Wu H, Zhao M, et al. Vitamin D status in patients with autoimmune bullous dermatoses: a meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2020:1-12.
6. Yamamoto C, Tamai K, Nakano H, et al. Vitamin D (3) inhibits expression of bullous pemphigoid antigen 1 through post-transcriptional mechanism without new protein synthesis. *J Dermatol Sci*. 2008;50 (2):155-8.
7. Tukaj S, Grüner D, Tukaj C, et al. Calcitriol exerts anti-inflammatory effects in keratinocytes treated with autoantibodies from a patient with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 (2):288-92.
8. Tukaj S, Bieber K, Witte M, et al. Calcitriol Treatment Ameliorates Inflammation and Blistering in Mouse Models of Epidermolysis Bullosa Acquisita. *J Invest Dermatol*. 2018;138 (2):301-9.
9. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, et al. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31 (4):391-9.
10. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, et al. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31 (4):374-81.
11. Kang M, Bilgic A, Radjenovic M, Murrell DF. Osteoporosis and bone health in autoimmune blistering skin disease-an evidenced based review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 (12):2745-56.
12. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol*. 2016;7:697.
13. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, et al. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81 (4):344-55.

BÖLÜM 26



BAĞ DOKU HASTALIKLARI VE D VİTAMİNİ

Kevser GÖK¹

GİRİŞ

D Vitamini ve İmmün Sistem

Çevresel faktörlerin, genetik yatkınlığı olanlar bireylerde otoimmün hastalıkların gelişmesinde önemli bir etkisi vardır. D vitamininin otoimmün süreçlere katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1). Yağda çözünen bir vitamin olan D vitamininin; kalsiyum fosfor dengesi, kemik mineralizasyonu gibi metabolik fonksiyonları ile birlikte, immün, nörolojik, kardiyovasküler sistem ve lipid metabolizması gibi birçok fonksiyonun düzenlenmesinde de rolü olduğu kabul edilmektedir (2, 3). D vitamininin immün sistem modülasyonu ve antiinflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (4).

D vitaminin; vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) insanlarda önemli formlarıdır. D vitaminin ana kaynağı, güneşle (özellikle ult-

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, kevserorhangok@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8639-751X



KAYNAKLAR

1. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229 (11):1136-42.
2. Mazzaferro S, Pasquali M. Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be? *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31 (1):23-30.
3. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96 (1):365-408.
4. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014;5:151.
5. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 2012;523 (1):123-33.
6. Lee SM, Meyer MB, Benkusky NA, et al. The impact of VDR expression and regulation in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;177:36-45.
7. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001;15 (14):2579-85.
8. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5 (7):2502-21.
9. Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10 (4):482-96.
10. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179 (3):1634-47.
11. Prietl B, Pilz S, Wolf M, et al. Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases? *Isr Med Assoc J*. 2010;12 (3):136-9.
12. Cutolo M, Paolino S, Sulli A, et al. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1317:39-46.
13. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr*. 2009;102 (3):382-6.
14. Beretich BD, Beretich TM. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. *Mult Scler*. 2009;15 (8):891-8.
15. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20 (5):532-7.
16. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;12 (2):127-36.
17. Narbutt J, Hołodrowicz A, Lesiak A. Morphea - selected local treatment methods and their effectiveness. *Reumatologia*. 2017;55 (6):305-13.
18. Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96 (23):e7024.
19. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21 (6):1011-23.
20. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 (3):313-20.
21. Zold E, Szodoray P, Gaal J, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther*. 2008;10 (5):R123.



22. Zold E, Szodoray P, Kappelmayer J, et al. Impaired regulatory T-cell homeostasis due to vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Scand J Rheumatol.* 2010;39 (6):490-7.
23. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2007;369 (9561):587-96.
24. Munoz LE, Gaipl US, Franz S, et al. SLE--a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford).* 2005;44 (9):1101-7.
25. Kamen DL, Aranow C. The link between vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10 (4):273-80.
26. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006;5 (2):114-7.
27. Damanhoury LH. Vitamin D deficiency in Saudi patients with systemic lupus erythematosus. *Saudi Med J.* 2009;30 (10):1291-5.
28. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus.* 2010;19 (1):13-9.
29. Cutillas-Marco E, Morales-Suarez-Varela M, Marquina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus.* 2010;19 (7):810-4.
30. Huisman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2001;28 (11):2535-9.
31. Singh A, Kamen DL. Potential benefits of vitamin D for patients with systemic lupus erythematosus. *Dermatoendocrinol.* 2012;4 (2):146-51.
32. Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9 (5):453-63.
33. Al-Kushi AG, Azzeh FS, Header EA, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Saudi J Med Med Sci.* 2018;6 (3):137-42.
34. Pakpoor J, Pakpoor J. Vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus: cause or consequence? *Oman Med J.* 2013;28 (4):295.
35. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis.* 2010;69 (6):1155-7.
36. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, et al. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 (4):644-52.
37. Dutta C, Kakati S, Barman B, Bora K. Vitamin D status and its relationship with systemic lupus erythematosus as a determinant and outcome of disease activity. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019;38 (3).
38. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62 (8):1160-5.
39. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, et al. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011;31 (9):1189-94.
40. Fragoso TS, Dantas AT, Marques CD, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52 (1):60-5.
41. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 (6):920-3.

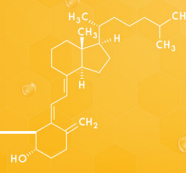


42. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2009;20 (3):427-33.
43. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 (3):544-51.
44. Lertratanakul A, Wu P, Dyer A, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from a large international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66 (8):1167-76.
45. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J, et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24 (2):155-63.
46. Chen FH, Liu T, Xu L, et al. Association of Serum Vitamin D Level and Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2018;37 (6):1293-303.
47. Kiani AN, Fang H, Magder LS, Petri M. Vitamin D deficiency does not predict progression of coronary artery calcium, carotid intima-media thickness or high-sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52 (11):2071-6.
48. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (7):1865-71.
49. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, et al. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68 (1):91-8.
50. Andreoli L, Dall'Ara F, Piantoni S, et al. A 24-month prospective study on the efficacy and safety of two different monthly regimens of vitamin D supplementation in pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24 (4-5):499-506.
51. Denton CP. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33 (4 Suppl 92):S3-7.
52. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40 (2):78-83.
53. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80 (9):530-6.
54. Zerr P, Vollath S, Palumbo-Zerr K, et al. Vitamin D receptor regulates TGF-beta signalling in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 (3):e20.
55. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol.* 2009;200 (2):207-21.
56. Zhang L, Duan Y, Zhang TP, et al. Association between the serum level of vitamin D and systemic sclerosis in a Chinese population: a case control study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20 (8):1002-8.
57. Gupta S, Mahajan VK, Yadav RS, et al. Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Patients with Systemic Sclerosis and Healthy Controls: Results of a Pilot Study. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9 (4):250-5.
58. Calzolari G, Data V, Carignola R, Angeli A. Hypovitaminosis D in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36 (12):2844; author reply 5.



59. Arnsen Y, Amital H, Agmon-Levin N, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10 (8):490-4.
60. Bivona G, Agnello L, Pivetti A, et al. Association between hypovitaminosis D and systemic sclerosis: True or fake? *Clin Chim Acta.* 2016;458:115-9.
61. Vacca A, Cormier C, Piras M, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36 (9):1924-9.
62. Corrado A, Colia R, Mele A, et al. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. *PLoS One.* 2015;10 (9):e0137912.
63. Caimmi C, Bertoldo E, Pozza A, et al. Vitamin D serum levels and the risk of digital ulcers in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Int J Rheum Dis.* 2019;22 (6):1041-5.
64. Groseanu L, Bojinca V, Gudu T, et al. Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype. *Eur J Rheumatol.* 2016;3 (2):50-5.
65. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol.* 2010;29 (12):1419-25.
66. Demir M, Uyan U, Keceoclu S, Demir C. The relationship between vitamin D deficiency and pulmonary hypertension. *Prague Med Rep.* 2013;114 (3):154-61.
67. Atteritano M, Santoro D, Corallo G, et al. Skin Involvement and Pulmonary Hypertension Are Associated with Vitamin D Insufficiency in Scleroderma. *Int J Mol Sci.* 2016;17 (12).
68. An L, Sun MH, Chen F, Li JR. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3119-25.
69. Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome. *Lupus.* 2018;27 (1_suppl):32-5.
70. Mariette X, Gottenberg JE. Pathogenesis of Sjogren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22 (5):471-7.
71. Muller K, Oxholm P, Sorensen OH, et al. Abnormal vitamin D3 metabolism in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1990;49 (9):682-4.
72. Bang B, Asmussen K, Sorensen OH, Oxholm P. Reduced 25-hydroxyvitamin D levels in primary Sjogren's syndrome. Correlations to disease manifestations. *Scand J Rheumatol.* 1999;28 (3):180-3.
73. Erten S, Sahin A, Altunoglu A, et al. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjogren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis.* 2015;18 (1):70-5.
74. Sandhya P, Mahasampath G, Mashru P, et al. Vitamin D Levels and Associations in Indian Patients with Primary Sjogren's Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2017;11 (9):OC33-OC6.
75. Baldini C, Delle Sedie A, Luciano N, et al. Vitamin D in "early" primary Sjogren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? *Rheumatol Int.* 2014;34 (8):1159-64.
76. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012;39 (3):234-9.
77. Li L, Chen J, Jiang Y. The association between vitamin D level and Sjogren's syndrome: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22 (3):532-3.
78. Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:12-7.

BÖLÜM 27



BEHÇET HASTALIĞI VE D VİTAMİNİ

Şule KETENCİ ERTAŞ¹
Ragıp ERTAŞ²

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH); tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler ve oküler tutulumun yanı sıra artiküler, vasküler, nörolojik, pulmoner, gastrointestinal, renal ve genitoüriner bulgularla karakterize, kökeni bilinmeyen, multigenetik, kronik sistemik bir hastalıktır (1,2). BH, hem arterlere hem de venlere yatkınlık göstermesine ek olarak hem otoimmün, hem de otoinflamatuvar özellikleri bulunması ile benzersiz bir vaskülitir (3,4). BH, tarihi ipek yolu boyunca sık görülmekle birlikte en sık Türkiye, İran, İsrail ve Japonya'da görülmektedir (5). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Türkiye'de sıklığı 42/10.000 olup, İç Anadolu bölgesinde ise sıklığı 17/10.000 olarak tespit edilmiştir (6). Behçet hastalığının etyopatogenezinde genetik faktörler, mikrobiyal etkenler gibi çevresel faktörler ve çeşitli immün mekanizmalar rol oynamaktadır (1,7,8).

Asıl olarak, D vitamini deriden güneş ışığı yoluyla sentezlenir, diyetle dışarıdan alınımının daha sınırlı olduğu olduğu düşünülmektedir. D vitamininin biyolojik olarak aktif olmayan formu karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile hid-

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, suleketenci@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-1519-3445

² Doç. Dr., Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, ragipertas@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-9269-2619

Bir başka VDR gen polimorfizmi çalışmasında 2019 yılında Dal ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup, BH'de VDR gen polimorfizmlerinin BH'nin patogeneğinde ve çeşitli klinik bulgu ve tutulumla (oküler lezyonlar ile rs1544410 ve oral aftöz lezyonlar, pozitif paterji testi ve artrit ile rs2228570) ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (44).

Shirvani ve arkadaşları ise yine VDR üzerinde yaptıkları çalışmada, BH'de VDR gen ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğunu ve VDR geninin cinsiyet farklılığına ek olarak sadece flebitte daha yüksek ekspresyonu göstermişlerdir (11).

Sucu ve arkadaşları ise 2019 yılında toplam 99 gönüllü (67'si BH, 32'i sağlıklı kontrol) üzerinde yaptıkları çalışma ile, BH grubunda D vitamini düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük seviyelerde olduğunu göstermişlerdir. D vitamini düzeyleri açısından aktif ile inaktif Behçet hastaları arasında fark bulunmasa da, inaktif Behçet hastalarında serum D vitamini düzeylerinin ESR ve CRP ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir (27). Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun yaş ortalamasının hastalara göre anlamlı düzeyde düşük olması bu çalışmanın en önemli sınırlayıcı yönü gibi görünmektedir.

Behçet hastalığı genetik, otoimmün ve otoinflamatuar özellikleri olan multisistemik bir vaskülitir. D vitamininin Behçet hastalığı üzerindeki etkilerine yönelik sınırlı veriler bulunması, bu alanda daha geniş çaplı ve kontrollü araştırmaların gerekliliğine işaret etmektedir. Şimdiye kadar literatürdeki veriler genel olarak değerlendirildiğinde, D vitamini ve reseptörünün Behçet hastalığında önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, Behçet hastalarında günlük pratikte hem profilaktik hem de ek tedavi olarak D vitamininin önemli bir yeri olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Avcı A, Avcı D, Erden F, et al. Can we use the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume values for the diagnosis of anterior uveitis in patients with Behçet's disease? *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:881-6. doi:10.2147/TCRM.S135260
2. Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behçet ' s Syndrome. 2012;72 (17):2223-41.
3. Adeeb F, Khan MU, Li X, et al. High Vitamin D Levels May Downregulate Inflammation in Patients with Behçet's Disease. *Int J Inflam.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/8608716
4. Ertaş R, Özyurt K, Avcı A, et al. Case Report: Behçet's disease accompanied with vitiligo. *F1000Research.* 2017;6:2-7. doi:10.12688/f1000research.11025.1
5. Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52 (2):304-10. doi:10.1093/rheumatology/kes249
6. Çölgeçen E, Özyurt K, Ferahbaş A, et al. The prevalence of Behçet's disease in a city in Central Anatolia in Turkey. *Int J Dermatol.* 2015;54 (3):286-9. doi:10.1111/ijd.12173

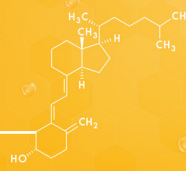


7. Atıl A, Deniz A, Levent CS, et al. Effect of anterior uveitis in Behçet's disease on neutrophil to lymphocyte ratio. *Int Eye Sci.* 2016;16 (4):607-9. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.04
8. Avcı A, Avcı D, Atasoy M, et al. Clinical Characteristics of Patients with Behçet's Disease Followed at Outpatient Clinic of Chronic Dermatological Diseases. *Turkish J Dermatology / Türk Dermatoloji Derg.* 2017;11 (2):66-9. doi:10.4274/tdd.3117
9. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25 (4):531-41. doi:10.1016/j.beem.2011.05.003
10. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92 (2):77-98. doi:10.1007/s00223-012-9619-0
11. Shirvani SS, Nouri M, Sakhinia E, et al. The expression and methylation status of vitamin D receptor gene in Behçet's disease. *Immunity, Inflamm Dis.* 2019;7 (4):308-17. doi:10.1002/iid3.275
12. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and Autoimmune Rheumatologic Disorders. *Autoimmun Rev.* 2010;9 (7):507-10. doi:10.1016/j.autrev.2010.02.011
13. Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med.* 2008;29 (6):369-75. doi:10.1016/j.mam.2008.04.004
14. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys.* 2003;417 (1):77-80. doi:10.1016/s0003-9861(03)00338-2
15. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31 (2):74-86. doi:10.1159/000485132
16. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem.* 2003;89 (5):922-32. doi:10.1002/jcb.10580
17. Aslan N, Demirci K, Güler T, et al. The effect of Vitamin D on clinical manifestations and activity of Behçet's disease. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2017;34 (1):15-20. doi:10.5114/pdia.2016.57222
18. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol.* 2006;36 (2):361-70. doi:10.1002/eji.200425995
19. Piotrowska A, Wierzbicka J, Zmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol.* 2016;63 (1):17-29. doi:10.18388/abp.2015_1104
20. Alpsoy E. Behçet disease: An update in ethiopathogenesis. *Turk Dermatoloji Derg.* 2013;7 (1):41-5.
21. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 (4 Suppl 30):S44-8.
22. Raziuddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, et al. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol.* 1998;25 (2):329-33.
23. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, et al. Vitamin D status in patients with Behçet's disease. *Clinics.* 2011;66 (5):721-3. doi:10.1590/S1807-59322011000500002
24. Faezi ST, Ansari N, Paragomi P, et al. Vitamin D deficiency in patients with Behçet's disease. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13 (1):1-5. doi:10.1186/2251-6581-13-18
25. Khabbazi A, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A, et al. The status of serum vitamin D in patients with active Behçet's disease compared with controls. *Int J Rheum Dis.* 2014;17 (4):430-4. doi:10.1111/1756-185X.12153
26. Can M, Gunes M, Haliloglu OA, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial functions in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30 (3 Suppl 72):S57-61. <http://europepmc.org/abstract/MED/23020973>.



27. Veysel Sucu, Müberra Vardar, Ralfi Singer, Mustafa Durmuşcan OD. Behçet Hastalığında Plazma Vitamin D3 düzeylerinin Hastalık Aktivitesi ve İnflamasyon Belirteçleri ile ilişkisi. *Türk Klin Biyokim Derg.* 2019;17 (1):1-9.
28. Hamzaoui K, Dhifallah I Ben, Karray E, et al. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28 (4 SUPPL. 60).
29. Ganeb SS, Sabry HH, El-Assal MM, et al. Vitamin D levels in patients with behçet's disease: Significance and impact on disease measures. *Egypt Rheumatol.* 2013;35 (3):151-7. doi:10.1016/j.ejr.2013.01.006
30. Alnahas Z, Menyawi M El, Fawzy M, et al. 173. 25-Hydroxyvitamin D3 Deficiency and Vitamin D Receptor Polymorphisms in Egyptian Behçet'S Disease Patients: a Pilot Study. *Rheumatology.* 2019;58(Supplement_2):20-7. doi:10.1093/rheumatology/kez060
31. Kandi B, Cicek D, Ilhan N. Vitamin levels in Behçet's disease. *J Dermatolog Treat.* 2007;18 (2):69-75. doi:10.1080/09546630601156355
32. Kechida M, Harzallah O, Hellara I, et al. Vitamin D status of Behcet's patients. Analysis of correlation with activity and severity of the disease as well as with the quality of life of patients. *Int Arch Med.* 2015:1-7. doi:10.3823/1850
33. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology.* 2008;47 (6):840-8. doi:10.1093/rheumatology/ken109
34. Ertaş R, Avcı A. Treatment of Systemic Involvement of Behçet's Disease. *Behcet's Dis - A Compil Recent Res Rev Stud.* SM Group 2017:1-13.
35. Ertaş ŞK, Yıldırım A. Musculoskeletal System Involvement in Behçet's Disease. *Behcet's Dis - A Compil Recent Res Rev Stud.* SM Group 2017:1-10.
36. Anık A, Catlı G, Makay B, et al. Decreased vitamin D levels in children with familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis.* 2014;17 (3):321-6. doi:10.1111/1756-185X.12253
37. Erten S, Altunoğlu A, Ceylan GG, et al. Low plasma vitamin D levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012;32 (12):3845-3849. doi:10.1007/s00296-011-2281-4
38. Ganeb SS, Sabry HH, El-Assal MM, et al. Vitamin D levels in patients with behçet's disease: Significance and impact on disease measures. *Egypt Rheumatol.* 2013;35 (3):151-7. doi:10.1016/j.ejr.2013.01.006
39. Erten G, Kalkan M, Bilgiç Gazioğlu S, et al. TaqI, FokI, and ApaI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor in Behçet's Disease in Turkish Population. *Dis Markers.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/7475080
40. Al-Nahas Z, Fawzy M, El Menyawi M, et al. 25-hydroxyvitamin D3 deficiency and vitamin D receptor polymorphisms in Egyptian patients with Behçet's disease: a pilot study. *Int J Clin Rheumtol.* 2017;12:20-7.
41. Pitukwearakul S, Sinyagovskiy P, Prachuapthunyachart S. The association between vitamin D level and Behcet's disease: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20 (12):2217-8. doi:10.1111/1756-185X.13108
42. Çifci N. D vitamini düzeylerinin deri hastalıkları üzerine etkisinin retrospektif değerlendirilmesi. *Kocaeli Tıp Derg.* 2018;7 (3):47-54.
43. Kul A, Erdal A. Bone Mineral Density and Vitamin D Values in Behçet's Disease. *Turkish J Osteoporos.* 2018;24 (3):78-83. doi:10.4274/tod.galenos.2018.16362
44. Dal NE, Cerci P, Olmez U, Keskin G. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the pathogenesis of Behçet's disease: A case-control study in Turkish population. *Ann Hum Genet.* 2019;83 (3):177-86. doi:10.1111/ahg.12301

BÖLÜM 28



İDİYOPATİK FOTODERMATOZLAR VE D VİTAMİNİ

Bülent Nuri KALAYCI¹

GİRİŞ

Fotodermatozlar düşük seviyelerde ultraviyole radyasyona veya görünür ışığa karşı ortaya çıkan anormal cilt reaksiyonları ile karakterize bir grup hastalıktır. Genel olarak dört kategoriye ayrılır: edinilmiş idiyopatik fotodermatozlar, DNA onarım kusurlu fotodermatozlar, eksojen veya endojen ilaçlar veya kimyasallarla fotosensitizasyon ve foto-alevlenen dermatozlar. Bu bölümün de konusu olan idiyopatik fotodermatozlar muhtemelen immünolojik mekanizmalar ile ortaya çıkmaktadır ; polimorfik ışık erüpsiyonu (PLE), aktinik prurigo, hidroa vaccini-forme, kronik aktinik dermatit ve solar ürtiker bu gruptadır. En yaygın görülen idiyopatik fotodermatoz PLE olup, Kafkaslılar, Güney İskandinavlar ve Kuzey Amerikalıların %10-20'sini etkilemektedir (1).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., bnkalayci@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5838-8528



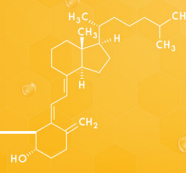
KAYNAKLAR

1. Hawk J. Abnormal responses to ultraviolet radiation. *Dermatology in General Medicine*. 1993. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10016074124/>
2. Pao C, Norris P, Corbett M, Hawk J. Polymorphic light eruption: prevalence in Australia and England. *Br J Dermatol*. 1994;130 (1):62-4.
3. Wolf P, Gruber-Wackernagel A, Rinner B, et al. Phototherapeutic hardening modulates systemic cytokine levels in patients with polymorphic light eruption. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12 (1):166-73.
4. Koulu LM, Laihia JK, Peltoniemi H-H, Jansén CT. UV-induced tolerance to a contact allergen is impaired in polymorphic light eruption. *Journal of investigative dermatology*. 2010;130 (11):2578-82.
5. Segaert S, Bouillon R. Epidermal keratinocytes as source and target cells for vitamin D. *Çinde* 2000. s. 211.
6. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132 (5):1146-60.
7. May E, Asadullah K, Zugel U. Immunoregulation through 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 and its analogs. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*. 2004;3 (4):377-93.
8. Calton E, Keane K, Newsholme P, Soares M. The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PLoS one*. 2015;10:e0141770.
9. Watkins RR, Lemonovich TL, Salata RA. An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93 (5):363-8.
10. Kölgen W, van Meurs M, Jongsma M, et al. Differential expression of cytokines in UV-B-exposed skin of patients with polymorphous light eruption: correlation with Langerhans cell migration and immunosuppression. *Arch Dermatol*. 2004;140 (3):295-302.
11. Fehérvari Z, Sakaguchi S. CD4+ Tregs and immune control. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114 (9):1209-17.
12. Gambichler T, Terras S, Kampilafkos P, et al. T regulatory cells and related immunoregulatory factors in polymorphic light eruption following ultraviolet A1 challenge. *Br J Dermatol*. 2013;169 (6):1288-94.
13. Schwarz T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells—from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiology*. 2008;84 (1):10-8.
14. Schweintzger N, Gruber-Wackernagel A, Reginato E, et al. Levels and function of regulatory T cells in patients with polymorphic light eruption: relation to photohardening. *Br J Dermatol*. 2015;173 (2):519-26.
15. Hawk J, Magnus I. Chronic actinic dermatitis—an idiopathic photosensitivity syndrome including actinic reticuloid and photosensitive eczema. *Br J Dermatol*. 1979;101:24.
16. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *Journal of the Amer Acad Dermatol*. 2008;59 (6):909-20.
17. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch Dermatol*. 2003;139 (9):1149-54.
18. Gambichler T, Al-Muhammadi R, Boms S. Immunologically Mediated Photodermatoses: Diagnosis and Treatment. *Amer J Clin Dermatol*. 2009;10 (3):169-80.
19. Hojyo-Tomoka T, Granados J, Vargas-Alarcón G, et al. Further evidence of the role of HLA-DR4 in the genetic susceptibility to actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36 (6 Pt 1):935-7.
20. Preece M, Tomlinson S, Ribot C, et al. Studies of vitamin D deficiency in man. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1975;44 (4):575-89.



21. Holme SA, Anstey AV, Badminton MN, Elder GH. Serum 25-hydroxyvitamin D in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol.* 2008;159 (1):211-3.
22. Cusack C, Danby C, Fallon JC, et al. Photoprotective behaviour and sunscreen use: impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008;24 (5):260-7.
23. Ruiz-Iratorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 (6):920-3.
24. Reid SM, Robinson M, Kerr AC, Ibbotson SH. Prevalence and predictors of low vitamin D status in patients referred to a tertiary photodiagnostic service: a retrospective study: Vitamin D status in patients with photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012;28 (2):91-6.
25. Gruber-Wackernagel A, Obermayer-Pietsch B, Byrne SN, Wolf P. Patients with polymorphic light eruption have decreased serum levels of 25-hydroxyvitamin-D3 that increase upon 311 nm UVB photohardening. *Photochemical & Photobiological Sciences.* 2012;11 (12):1831-6.
26. Rhodes LE, Webb AR, Berry JL, et al. Sunlight exposure behaviour and vitamin D status in photosensitive patients: longitudinal comparative study with healthy individuals at U.K. latitude. *Br J Dermatol.* 2014;171 (6):1478-86.
27. Garg N, Chandra A, Srivastava M, Dhillon K. Correlation between Serum Vit D3 Levels and Clinicoepidemiological Profile of Polymorphic Light Eruption Patients: An Interventional Study. 2020. https://www.researchgate.net/publication/350529919_Correlation_between_Serum_Vit_D3_Levels_and_Clinicoepidemiological_Profile_of_Polymorphic_Light_Eruption_Patients_An_Interventional_Study
28. Vähävihi K, Ylianttila L, Kautiainen H, et al. Narrowband ultraviolet B course improves vitamin D balance in women in winter. *British Journal of Dermatology.* 2010;162 (4):848-53.
29. Petersen B, Wulf HC, Triguero-Mas M, et al. Sun and ski holidays improve vitamin D status, but are associated with high levels of DNA damage. *J Invest Dermatol.* Kasım 2014;134 (11):2806-13.
30. Orekoya O, Rhodes LE, Osman JE, et al. A qualitative study of knowledge, behaviour and attitudes regarding vitamin D acquisition among patients with photosensitivity disorders. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* Eylül 2020;36 (5):378-83.
31. Stafford R, Farrar MD, Kift R, et al. The impact of photosensitivity disorders on aspects of lifestyle. *Br J Dermatol.* 2010;163 (4):817-22.
32. Bagot M, Charue D, Lesco MC, et al. Immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogue calcipotriol on epidermal cells. *Br J Dermatol.* Nisan 1994;130 (4):424-31.
33. Dam TN, Møller B, Hindkjaer J, Kragballe K. The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin. *J Invest Dermatol Symp Proc.* Nisan 1996;1 (1):72-7.
34. Brown AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. *American journal of kidney diseases.* 2001;38 (5):S3-19.
35. Hanneman KK, Scull HM, Cooper KD, Baron ED. Effect of topical vitamin D analogue on in vivo contact sensitization. *Archives of dermatology.* 2006;142 (10):1332-4.
36. Gruber-Wackernagel A, Bambach I, Legat FJ, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled intra-individual trial on topical treatment with a 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogue in polymorphic light eruption: Vitamin D3 analogue in PLE. *British Journal of Dermatology.* Temmuz 2011;165 (1):152-63.

BÖLÜM 29



İKTIYOZİS VE D VİTAMİNİ

Tubanur ÇETİNARSLAN¹

GİRİŞ

İktiyozlar, klinik ve etiyolojik olarak heterojen kornifikasyon bozuklukları grubudur. İktiyoz terimi 200 yıldan daha uzun bir süre önce Yunanca “balık” kelimesinden türetilmiştir (1). İktiyozların klinik özellikleri, gözle görülür skuam ve stratum korneumun kalınlaşması (hiperkeratoz) ve sıklıkla eritodermi olarak ortaya çıkan, eşlik eden inflamasyondur (2).

Epiderminin en önemli fonksiyonu, intersellüler matriks ile çevrelenen korneositlerden oluşan stratum korneumu oluşturmaktır. Stratum korneum; keratinden zengin korneositlerin oluşturduğu tuğla duvar ve bunları çevreleyen harç görevi gören hidrofobik, lipitten zengin matriks olarak iki kompartmana ayrılmıştır. Keratin içeren korneositler derinin esnekliğini sağlayarak su tutma özelliğini yerine getirirken, lipitten zengin matriks ise transepidermal su kaybına karşı bariyer oluşturma özelliğini sağlar. Bütün iktiyozlarda anormallığın odak

¹ Uzm Dr. Kırkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, t_sarmis@windowslive.com, ORCID id: 0000-0002-2847-9127



için ek uzun vadeli takip ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak, gen ekspresyon profili ile moleküler çalışmalar, konjenital iktiyozda vit D rolünü tanımlamada önemli bir adım olacaktır (34).

Vit D, epidermal keratinositlerin terminal farklılaşmasında ve deskuamasyonunda yer alan bir dizi geni düzenler ve tedavi yanıtı, vit D aracılı epidermal farklılaşma ağıyla ilişkili olabilir (26). Özellikle koyu deri tipine sahip, konjenital iktiyozlu ve vit D eksikliği olan küçük çocuklarda vit D alternatif bir tedavi olarak düşünülmelidir. Dünya çapında yaygın olarak bildirilen vit D eksikliği göz önüne alındığında, diğer iktiyozlu deri tiplerinde, raşitizm yokluğunda da vit D tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır (34).

KAYNAKLAR

1. Shwayder T, Ott F. All about ichthyosis. *Pediatr Clin North Am.* 1991;38 (4):835-57.
2. Traupe H. The ichthyosis: a guide to clinical diagnosis, genetic counseling, and therapy. Berlin: Springer Verlag, 1989: 111-34.
3. Arin MJ. The molecular basis of human keratin disorders. *Hum Genet* 2009;125:355-73.
4. Richard G, Rinpfeil F. Ichthyosis, erythrokeratodermas and related disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al eds. *Dermatology*. 2 nd ed. İspanya: Mosby; 2008: 743-76.
5. Karaduman A. Kalıtsal Keratinizasyon Bozuklukları. *Türkderm.* 2011; 45 Özel Sayı 2: 73-80.
6. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyosis: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63:607-41.
7. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10 (6):351-64.
8. Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Barbarot S, et al. Factors influencing quality of life in patients with inherited ichthyosis: a qualitative study in adults using focus groups. *Br J Dermatol.* 2012;166 (3):646-8.
9. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther.* 2013;26 (1):26-3.
10. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:638-45.
11. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:1108-10.
12. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Rev.* 2001;22:477-501.
13. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
14. Bickle DD, Chang S, Crumrine D et al. 25 Hydroxyvitamin D1 α -hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2004;122: 984-92.
15. Staberg B, Oxholm A, Klemp P et al. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1987; 67:65-8.



16. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM et al. Nutritional rickets in ichthyosis and response to calcipotriene. *Pediatrics* 2004;114:119–23.
17. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73–8.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1911–30.
19. Hanley DA, Cranney A, Jones G, et al. Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada: Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010, 182:610–8.
20. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
21. Milestone LM, Ellison AF, Insogna KL. Serum parathyroid hormone level is elevated in some patients with disorder of keratinization. *Arch Dermatol*. 1992;128:926–30.
22. Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1.25-dihydroxyvitamin D, on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;86:709-14.
23. Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, et al. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol* 2008; 69:501–10.
24. Melamel ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
25. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347 (1-2):80–9.
26. Lu J, Goldstein KM, Chen P, et al. Transcriptional profiling of keratinocytes reveals a vitamin D-regulated epidermal differentiation network. *J Invest Dermatol*. 2005;124 (4):778–85.
27. Sethuraman G, Khaitan BK, Dash SS, et al. Ichthyosiform erythroderma with rickets: Report of five cases. *Br J Dermatol* 2008;158:603-6.
28. Milestone LM, Ellison AF, Karl RN. Serum parathyroid hormone level is elevated in some patients with disorders of keratinization. *Arch Dermatol* 1992; 128: 926–30.
29. Perosa A, Sardella L, Acqua Fredda A, et al. Epidermolytic ichthyosis and rickets. *Eur J Pediatr Dermatol* 2004;14:13–6.
30. Chouhan K, Sethuraman G, Gupta N, et al. Vitamin D deficiency and rickets in children and adolescents with ichthyosiform erythroderma in type IV and V skin. *Br J Dermatol* 2012;166:608-15.
31. Sethuraman G, Sreenivas V, Yenamandra VK, et al. Threshold levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone for impaired bone health in children with congenital ichthyosis and type IV and V skin. *Br J Dermatol* 2015;172:208-14.
32. Ingen-Housz-Oro S, Boudou P, Bergot C, et al. Evidence of a marked 25-hydroxyvitamin D deficiency in patients with congenital ichthyosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:947–52.
33. Frascari F, Dreyfus I, Rodriguez L et al. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in inherited ichthyosis: a French prospective observational study performed in a reference center. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:127.
34. Sethuraman G, Marwaha RK, Apoorva C, et al. Vitamin D: A new promising therapy for congenital ichthyosis. *Pediatrics* 2016; 137:1-5
35. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;82:477-82.
36. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O’Toole E, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care: Part Two. *Br J Dermatol* 2019;180 (3):484-95.

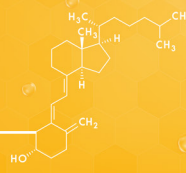


37. Rodríguez-Manchón S, Pedrón-Giner C, Cañedo-Villarroya E, et al. Malnutrition in children with ichthyosis: Recommendations for monitoring from a multidisciplinary clinic experience. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85 (1):144-51.
38. Milstone LM, Bale SJ, Insogna KL. Secondary hyperparathyroidism in patients with ichthyosis is not caused by vitamin D deficiency or ingestion of retinoids. *Arch Dermatol* 1993;129:648.
39. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4 (2):81-95.
40. Mondal K, Seth A, Marwaha RK, et al. A randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600 000 IU Vitamin D in treatment of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2014;60:203-10.
41. Aggarwal V, Seth A, Marwaha RK, et al. Management of nutritional rickets in Indian children: A randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2013;59:127-33.
42. Garg MK, Marwaha RK, Khadgawat R, et al. Efficacy of Vitamin D loading doses on serum 25-hydroxy Vitamin D levels in school going adolescents: An open label non-randomized prospective trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:515-23.
43. Sethuraman G, Marwaha RK. Vitamin D, bone health and congenital ichthyosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82 (3):249-51.
44. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
45. Sun J, Linden K. Netherton syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2006;45:693-7.
46. Wacker M, Holick MF. Vitamin D effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5:111-48.
47. Cao X, Lin Z, Yang H, et al. New mutations in the transglutaminase 1 gene in three families with lamellar ichthyosis. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34 (8):904-9.
48. Judge MR, McLean WHI, Munro CS. Disorders of keratinization. In: Rook's Textbook of Dermatology (Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds), 8th edn. Oxford: Wiley Blackwell; 2010:19.1-19.122.
49. Kothari D, Doshi B, Garg G, et al. Ichthyosis associated with rickets in two Indian children. *Indian J Dermatol* 2013;58:244.
50. Ali R, Aman S, Nadeem M. Lamellar ichthyosis with rickets. *Pak J Med Sci.* 2013;29 (2):660-2.
51. Zaouak A, Abdessalem G, Mkaouar R, et al. Congenital lamellar ichthyosis in Tunisia associated with vitamin D rickets caused by a founder nonsense mutation in the TGM1 gene. *Int J Dermatol.* 2019;58 (7):135-7.
52. Okano M, Kitano Y, Yoshikawa K. A trial of oral 1 alpha-hydroxyvitamin D3 for ichthyosis. *Dermatologica.* 1988;177 (1):23.
53. Malloy PJ, Xu R, Peng L, et al. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D resistant rickets due to a mutation causing multiple defects in vitamin D receptor function. *Endocrinology* 2004;145:5106-14.
54. el-Khateeb EA. Bullous congenital ichthyosiform erythroderma associated with hypocalcemic vitamin D-resistant rickets. *Pediatr Dermatol.* 2008;25 (2):279-82.
55. Deka N, Sarma D, Saikia UK. Lamellar ichthyosis with genu valgum: unfolding the link. *BMJ Case Rep* 2012; 22: 2012.



56. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110 (4):262-72.
57. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, et al. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320:963-7.
58. Berth-Jones J, Hutchinson PE. Vitamin D analogues and psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;127:71-8,
59. Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen HH, et al. Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, right/ left comparative study. *Arch Dermatol* 1995;131:556-60.
60. Delfino M, Fabbrocini G, Sammarco E, et al. Efficacy of calcipotriol versus lactic acid cream in the treatment of lamellar and X-linked ichthyoses. *J Dermatol Treat* 1994;5:151-2.
61. Lucker GP, van de Kerkhof PC, van Dijk MR, et al. Effect of topical calcipotriol on congenital ichthyosis. *Br J Dermatol* 1994; 131 (4): 546–50.
62. Godic A, Dragos V. Successful treatment of Netherton's syndrome with topical calcipotriol. *Eur J Dermatol* 2004;14:115-7.
63. Fernandez-Vozmediano JM, Armario-Hita JC, Conzalez-Cabrerizo A. Sjogren-Larsson syndrome: treatment with topical calcipotriol. *Pediatr Dermatol* 2003;20:179-80.
64. Lucker GP, van de Kerkhof PC, Cruysberg JR, et al. Topical treatment of Sjogren-Larsson syndrome with calcipotriol. *Dermatology* 1995;190:292-4.
65. Bogenrieder T, Landthaler M, Stolz W. Bullous congenital ichthyosiform erythroderma: safe and effective topical treatment with calcipotriol ointment in a child. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:52-4.
66. Umekoji A, Fukai K, Ishii M. A case of mosaic-type bullous congenital ichthyosiform erythroderma successfully treated with topical maxacalcitol, a vitamin D3 analogue. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:501-2.
67. Okano M. Assessment of the clinical effect of topical tacalcitol on ichthyoses with retentive hyperkeratosis. *Dermatology* 2001;202: 116-8.
68. Barker JN, Ashton RE, Marks R, et al. Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. *Br J Dermatol* 1999; 141: 274–8.
69. Traupe H. The Sjögren-Larsson syndrome; in Traupe H (cd): *The Ichthyoses*. Berlin, Springer. 1989: 157-62.
70. Wat H, Dytoc M. Off-label uses of topical vitamin D in dermatology: a systematic review. *J Cutan Med Surg.* 2014;18 (2):91-108.
71. Griffiths WAD, Judge MR, Liegh IM. Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998: 1483–588.
72. El Hag AI, Karrar ZA. Nutritional vitamin D deficiency rickets in Sudanese children. *Ann Trop Pediatr.* 1995;15:69–76.
73. Madhusmita M, Pacaud D, Collett-Solberg PF, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122:398-417.

BÖLÜM 30



EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA VE VİTAMİN D

Eda HAŞAL¹

GİRİŞ

Kalıtsal epidermolizis bülloza (EB), deri fragilitesi ve mekanik olarak indüklenen büller ile karakterize, nadir görülen bir mekanobüllöz genodermatozudur. Tahmini insidansı 50000 canlı doğumda birdir (1). Keratin 5 ve 14 ile plectin proteinini kodlayan genlerin mutasyonu ile karakterize EB simpleks (EBS), laminin 5, kollajen XVII veya $\alpha 6\beta 4$ integrin mutasyonu ile karakterize junktional EB (JEB), kollajen 7'yi kodlayan COL7A1 mutasyonu ile karakterize distrofik EB (DEB) ve kindlin-1 proteinini kodlayan gende mutasyonla karakterize Kindler sendromu (KS) olmak üzere dört ana tipten ve 30'dan fazla klinik alt tipten oluşmaktadır (2-4).

EB kliniği heterojen olup, hastalığın şiddeti değişkenlik gösterir (3). Spektrumun bir ucu, daha kısa yaşam süresiyle seyredip, şiddetli konjenital mukokutanöz fragiliteye ekstrakutanöz tutulum ve komplikasyonlar eşlik etmektedir.

¹ Uzm. Dr., Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, edahasal@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6310-5107



robiyal değerlendirme için sürüntü örnekleri alınmıştır. Bir gram kalsipotriol merhem günlük olarak yara bölgesine uygulanmıştır. Yaranın uygulamanın ilk iki haftası içinde tam kapandığı ve tedavi sonrası ikinci ayda da açılma izlenmediği bildirilmiştir. Hastanın açık yaraya kalsipotriol uygulaması sonrasında serum kalsiyum değerlerinde değişiklik olmadığı ve topikal uygulamanın sistemik emilimle sonuçlanmadığı da rapor edilmiştir. Ayrıca hasta uygulama bölgesinde azalmış kaşınma ve yanma hissi de bildirilmiştir. Yarada tedavi başlangıcında *S.aureus* kolonizasyonu saptanmış, 28. günde ise deri mikrobiyatısında düzelmeye birlikte *S. aureus* kolonizasyonunun temizlendiği belirtilmiştir (28).

SONUÇ

Vitamin D eksikliği EB hastalarında sıkça karşımıza çıkmaktadır. Düzenli nutrisyonel vitamin D takviyeleri gereklidir ancak, EB tanılı hastalarda standart bir doz ve rejim önerisi yoktur. Topikal uygulamalardaki vitamin D'nin etkilerini görmek için daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmekle birlikte umut verici etkilerinin olduğunu da vurgulamak gerekir.

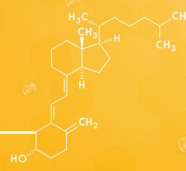
KAYNAKLAR

1. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al. The epidemiology of inherited epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, (Eds.). Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances and the findings of the national epidermolysis bullosa registry. 1999: 101-13. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
2. Mellerio JE. Molecular pathology of the cutaneous basement membrane zone. Clin Exp Dermatol. 1999;24 (1):25-32.
3. Has C, Liu L, Bolling MC, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2020;182 (3):574-92.
4. Chen JSC, Yang A, Murrell DF. Prevalence and pathogenesis of osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa: An evidence-based review. Exp Dermatol. 2019;28 (10):1122-30.
5. Rodari G, Guez S, Manzoni F, et al. Birmingham epidermolysis severity score and vitamin D status are associated with low BMD in children with epidermolysis bullosa. Osteoporos Int .2017;28 (4):1385-92. doi.org/10.1007/s00198-016-3883-1
6. Yenamandra VK, Moss C, Sreenivas V, et al. Development of a clinical diagnostic matrix for characterizing inherited epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2017;176 (6):1624-32.
7. Almaani N, Liu L, Dopping-Hepenstal PJC, et al. Identical glycine substitution mutations in type VII collagen may underlie both dominant and recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. Acta Derm Venereol. 2011;91 (3):262-6.
8. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. 2014;70 (6):1103-26. doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903



9. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61 (3):367–84. doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.052
10. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61 (3):387–402. doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.053
11. Kanis JA. Osteoporosis III: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002;359 (9321):1929–36.
12. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367 (9527):2010–8.
13. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110 (4):262–72.
14. Washington DAP. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2010:4. National Academy Press, Washington, DC.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97 (4):1153–8.
16. Becker M, CA S. Epidermolysis bullosa dystrophica in children. Radiologic manifestations. *Radiology.* 1968;90 (1):124–8.
17. Lara-Corrales AL, Bruckner JC, Salas Alanis, JE. et al. Monitoring to Prevent Complications: Anemia, Infections, Osteopenia, Failure to Thrive, Renal Disease, Squamous Cell Carcinoma, Cardiomyopathy. In: D. F. Murrell (Ed.), Springer. 2015: 667–85. Berlin Heidelberg, Berlin.
18. Reyes ML, Cattani A, Gajardo H, et al. Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr.* 2002;140 (4):467–9.
19. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, et al. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2006;154 (5):959–62.
20. Salera S, Tadani G, Rossetti D, et al. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: Causes, assessments, requirements and management. *Clin Nutr.* 2020;39 (2):343–52.
21. Bruckner AL, Bedocs LA, Keiser E, et al. Correlates of low bone mass in children with generalized forms of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65 (5):1001–9. doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.028
22. Reimer A, Hess M, Schwieger-Briel A, et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2020;182 (6):1437–48.
23. Fu T, Lingala B, Kent K, et al. Patterns of bone mineral acquisition in children with epidermolysis bullosa: A longitudinal study. *Br J Dermatol.* 2011;165 (5):1081–6.
24. Hubbard L, Haynes L, Sklar M, et al. The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: Proceedings of a multidisciplinary team study day. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36 (6):579–84.
25. Botelho J, Machado V, Proença L, et al. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. *Nutrients.* 2020;12 (5):1471.
26. Mehren CR, Gniadecki R. Epidermolysis bullosa acquisita: Current diagnosis and therapy. *Dermatology Reports.* 2011;3 (3):2–5.
27. Tukaj S, Bieber K, Witte M, et al. Calcitriol Treatment Ameliorates Inflammation and Blistering in Mouse Models of Epidermolysis Bullosa Acquisita. *J Invest Dermatol.* 2018;138 (2):301–9. doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.009
28. Guttman-Gruber C, Tockner B, Scharler C, et al. Low-dose calcipotriol can elicit wound closure, anti-microbial, and anti-neoplastic effects in epidermolysis bullosa keratinocytes. *Sci Rep.* 2018;8 (1):1–14.

BÖLÜM 31



KSERODERMA PİGMENTOZUM, EPİDERMODİSPLASİA VERRUSİFORMİS VE D VİTAMİNİ

Derya YAYLA¹

KSERODERMA PİGMENTOZUM

Giriş

Kseroderma pigmentozum (KP) DNA onarım genlerindeki bozuklukla karakterize nadir görülen otozomal resesif (OR) bir hastalıktır. Hastalığın erken döneminde pigment değişiklikleri ve ultraviyole (UV) ışınlarına maruziyetin neden olduğu deri ve mukoza kanserleri görülürken bazı hastalarda progresif nörodejenerasyon görülebilir (1-4).

Epidemiyoloji

Hastalık her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir ama ülkeler arasında anlamlı farklılıklar vardır. Örneğin Amerika'da ve batı Avrupa'da her bir milyon doğumda 1 görülürken bu oran Japonya'da her bir milyon doğumda 10-50 arasındadır (5, 6).

¹ Uzm. doktor, Eskişehir Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, doktor_derya@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7811-5949



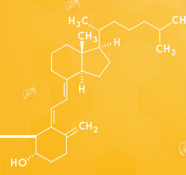
KAYNAKLAR

1. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* 2012;132:785-96.
2. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 1; 6: 70-1.
3. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *DNA Repair (Amst)* 2004; 3: 183-87.
4. Cleaver JE: Xeroderma pigmentosus: variants with normal DNA repair and normal sensitivity ultraviolet light. *J Invest Dermatol* 1972; 58: 124-8.
5. Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA repair (Amst)* 2008; 7 (5):744-50.
6. Khatri ML, Bemghazil M, Shafi M, Machina A. Xeroderma pigmentosum in Libya. *Int J Dermatol* 1999; 38: 520-4.
7. Ü Gül, A Kılıç, M Gönül et al. Xeroderma pigmentosum: a Turkish case series. *Int J Dermatol* 2007; 46:1125-8.
8. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet* 2011; 48: 168-76.
9. Olson MT, Puttgen KB, Westra WH. Angiosarcoma arising from the tongue of an 11-year-old girl with xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol* 2012; 6: 255-7.
10. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Forty years of research on xeroderma pigmentosum at the US National Institutes of Health. *Photochem Photobiol* 2015; 91: 452-9.
11. Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 295-7.
- 12: Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen E, et al. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. *Brain* 2008; 131:1979-89.
13. Lowell, A. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine (eight edit). 2012. The McGraw-Hill Companies, China. Chapter 139:2568-71.
14. Merideth M, Tamura D, Angra D et al. Reproductive Health in Xeroderma Pigmentosum: Features of Premature Aging. *Obstet Gynecol*. 2019;134 (4):814-19.
15. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K et al. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum-A under strict sun protection. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69 (6):693-6.
16. Hoesl M, Dietz K, Röcken M, Berneburg M. Vitamin D levels of XP-patients under stringent sun-protection. *Eur J Dermatol*. 2010; 20 (4):457-60.
17. Mohamed A, Bhargava A, Chaurasia S. Vitamin D supplementation in patients with xeroderma pigmentosum. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (2):308-9.
18. Reichrath J. Sunlight, skin cancer and vitamin D: What are the conclusions of recent findings that protection against solar ultraviolet (UV) radiation causes 25-hydroxyvitamin D deficiency in solid organ-transplant recipients, xeroderma pigmentosum, and other risk groups? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 ;103 (3-5):664-7.
19. Majewski S, et al. Vitamin D analogs in cutaneous malignancies. *Curr Pharm Des*. 2000; 6:829-38.



20. Burgdorf. W.H.C. Braun-Falco's Dermatology (third edit). 2009. Springer Medizin Verlag, Italy. Chapter 8: 71-2.
21. Imahorn E, Yüksel Z, Spoerri I et al. Novel TMC8 splice site mutation in epidermodysplasia verruciformis and review of HPV infections in patients with the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31:1722-26.
22. Ramoz N, et al. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet.* 2002; 32: 579-81.
23. Youssefian L, Vahidnezhad H, Mahmoudi H et al. Epidermodysplasia Verruciformis: Genetic Heterogeneity and EVER1 and EVER2 Mutations Revealed by Genome-Wide Analysis. *J Invest Dermatol.* 2019;139 (1):241-4
24. de Jong SJ, Créquer A, Matos I et al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to β -papillomaviruses. *J Exp Med.* 2018 3;215 (9):2289-310.
25. Lazarczyk M, Pons C, Mendoza JA et al. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J Exp Med.* 2008;205 (1):35.
26. Mitsuishi T, Ohara K, Suzuki T et al. Epidermodysplasia verruciformis with keratoacanthoma, Bowen's disease and squamous cell carcinoma: isolation of high-risk types of HPV 5 and unknown type of human papillomavirus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22 (9):1126-7.
27. deOliveira WR, Festa Neto C, Rady PL et al. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17 (4):394-8.
28. Ü Gül, A Kılıç, M Gönül et al. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis and review of the literature. *Int J Dermatol* 2007; 46 (10): 1069-72.
29. Tejas Patel, L. Katie Morrison, Peter Rady et al. Tying Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. *Disease Markers* 29.2010;199-206
30. Rallis E, Papatheodorou G, Bimpakis E et al. Systemic low-dose isotretinoin maintains remission status in epidermodysplasia verruciformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22 (4):523-5.
31. Serarslan G, Balci DD, Homan S. Acitretin treatment in acrokeratosis verruciformis of Hopf. *J Dermatolog Treat.* 2007;18 (2):123-5.
32. Swati S, Sowjanya K, Sunaina SA et al. Epidermodysplasia Verruciformis-A Genetic Disorder. *Sys Rev Pharm.* 2017;8 (1):71-5.
33. Heratizadeh A, Völker B, Kupsch E et al. (Successful symptomatic treatment of epidermodysplasia verruciformis with imiquimod 5% cream). *Hautarzt.* 2010;61 (12):1052-5.
34. Karrer S, Szeimies RM, Abels C et al. Epidermodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 1999;140 (5):935-8.
35. Rajabi MT, Ghasemi H, Safizadeh M et al. Conjunctival squamous cell carcinoma with intraocular invasion after radiotherapy in epidermodysplasia verruciformis. *Can J Ophthalmol.* 2014;49 (2):43-6.
36. Hayashi J, Matsui C, Mitsuishi C et al. Treatment of localized epidermodysplasia verruciformis with tacalcitol ointment. *Int J Dermatol.* 2002;41 (11):817-20.
37. Kamradt J, Rafi L, Mitschele T et al. Analysis of the vitamin D system in cutaneous malignancies. *Recent Results Cancer Res.* 2003;164:259-69.
38. J C Sterling, S Gibs, S S Haque Hussain et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *B J Dermatol.* 2014;171:696-712.

BÖLÜM 32



NEVÜSLER VE D VİTAMİNİ

Serpil ŞENER¹
Suat SEZER²

GİRİŞ

Melanositik nevüsler, esas olarak deri, kıl ve gözlerde bulunan, pigment sentezinin spesifik işlevine sahip bir hücre popülasyonu olan melanositlerin iyi huylu tümörleridir (1). Melanositik nevüs öncü hücrelerinin nöral krestten köken aldığı ve embriyonun epidermisine göç edip onu doldurduğu gösterilmiştir (2). Melanositik nevüsler edinsel ve konjenital olmak üzere ikiye ayrılırlar. Edinsel melanositik nevüsler melanosit yuvalarının yerleşim yerlerine göre junctional, birleşik ve dermal olmak üzere 3'e ayrılırlar. Konjenital melanositik nevüsler ise doğuştan veya yaşamın ilk 2 yılı içerisinde ortaya çıkan nevüsleri kapsamaktadır. Bunların dışında atipik melanositik nevüs, spitz nevüs, halo nevüs, mavi nevüs gibi çeşitli nevüs tipleri bulunmaktadır (3).

Epidermal nevüsler, doğumda mevcut olan veya erken çocukluk döneminde gelişen iyi huylu, keratinositler, yağ bezleri, kıl folikülleri, apokrin ve ekrin

¹ Prof. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., senerserpil@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7012-2666

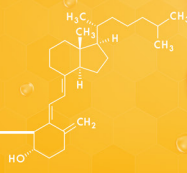
² Uzm. Dr., Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, s2_sezer@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7462-7485



KAYNAKLAR

1. Hauschild A, Egberts F, Garbe C, Bauer J, Grabbe S, Hamm H, Kerl H, Reusch M, Rompel R, Schlaeger M, Melanocytic nevi. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011. 9 (9): 723-34.
2. Wehrle-Haller B, Weston JA, Receptor tyrosine kinase-dependent neural crest migration in response to differentially localized growth factors. *Bioessays*, 1997. 19 (4): 337-45.
3. Özyayın Yavuz G YH, Melanositik Nevusler. *Van Tıp Dergisi*, 2014. 21 (4): 259-68.
4. Sugarman JL, Epidermal nevus syndromes. *Semin Cutan Med Surg*, 2007. 26 (4): 221-30.
5. Brandling-Bennett HA, Morel KD, Epidermal nevi. *Pediatr Clin North Am*, 2010. 57 (5): 1177-98.
6. Eisen DB, Michael DJ, Sebaceous lesions and their associated syndromes: part I. *J Am Acad Dermatol*, 2009. 61 (4): 549-60; quiz 561-2.
7. Brożyna AA, Jozwicki W, Janjetovic Z, Slominski AT, Expression of vitamin D receptor decreases during progression of pigmented skin lesions. *Human pathology*, 2011. 42 (5): 618-31.
8. Del Puerto C, Navarrete-Dechent C, Immunohistochemical expression of vitamin D receptor in melanocytic naevi and cutaneous melanoma: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2018. 179 (1): 95-100.
9. Bikle D, Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94 (1): 26-34.
10. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricger A, Eberle C, Barnhill R, Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97 (3): 195-9.
11. Rigel DS, Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, 2008. 58 (5 Suppl 2): S129-32.
12. Ribero S, Glass D, Mangino M, et al. Positive Association Between Vitamin D Serum Levels and Naevus Counts. *Acta Derm Venereol*, 2017. 97 (3): 321-4.
13. Çifci N, D Vitamini Düzeylerinin Deri Hastalıkları Üzerine Etkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Kocaeli Med J*, 2018. 7 (3): 47-54.
14. Caini S, Boniol M, Tosti G, et al. Stanganelli I, Palli D, Assedi M, Marmol VD, Gandini S, Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2014. 50 (15): 2649-58.
15. Eisman JA, Barkla DH, Tutton PJ, Suppression of in vivo growth of human cancer solid tumor xenografts by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res*, 1987. 47 (1): 21-5.
16. Yudoh K, Matsuno H, Kimura T, 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits in vitro invasiveness through the extracellular matrix and in vivo pulmonary metastasis of B16 mouse melanoma. *J Lab Clin Med*, 1999. 133 (2): 120-8.
17. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. 13 (6): 1042-51.
18. Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E, A cohort study of vitamin D intake and melanoma risk. *J Invest Dermatol*, 2009. 129 (7): 1675-80.
19. Zvulunov A, Grunwald MH, Halvy S, Topical calcipotriol for treatment of inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *Arch Dermatol*, 1997. 133 (5): 567-8.
20. Koh MJ, Lee JS, Chong WS, Systematized epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis improving with topical calcipotriol/betametasone dipropionate combination ointment. *Pediatr Dermatol*, 2013. 30 (3): 370-3.
21. Böhm I, Bieber T, Bauer R, Successful therapy of an ILVEN in a 7-year-old girl with calcipotriol. *Hautarzt*, 1999. 50 (11): 812-4.
22. Balci DD, Yenin JZ, Celik E, et al. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus with genital involvement. *Skinmed*, 2012. 10 (2): 112-3.
23. Ito T, Mitamura Y, Tsuji Y, et al. Bilateral nevus comedonicus syndrome. *Yonago Acta Med*, 2013. 56 (2): 59-61.

BÖLÜM 33



AKTİNİK KERATOZ VE SEBOREİK KERATOZDA D VİTAMİNİ

Mahmut Sami METİN¹

GİRİŞ

D vitamini, organizmada çok çeşitli işlevlerde yer alan bir prohormondur ve çeşitli kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir (1).

D vitamininin epidermal karsinogenez üzerinde bilinen etkileri şunlardır; keratinosit farklılaşmasını ve keratinosit proliferasyonunu düzenler, ultraviyole (UV) kaynaklı mutasyonları önler ve bu mutasyonların onarımını arttırır (2-5).

İnsan vücudunda D vitamininin biyolojik aktif formu kalsitriol'dür. Kalsitriol 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)₂D) olarak da bilinir. Kalsitriol hücrenin çekirdeğinde bulunan D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanan ve onu aktive eden, sinyalizasyonu sonrası antiproliferatif, antianjiyogenik, pro-farklılaştırıcı ve antiapoptotik etkiler gösteren bununla birlikte birçok genin ekspresyonunu artıran bir hormondur (6).

¹ Dr. Öğr. Üyesi., Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., drmsamimetin@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5099-8521



Herron ve arkadaşlarının (40) SK'lu 15 hasta üzerinde yaptıkları 6 ay süren bir çalışmada kriyocerrahiye topikal ajanlarla karşılaştırmışlardır. Bu hastalarda topikal ilaçlarla (topikal kalsipotrien, topikal tazaroten, topikal imiquimod) tedavi edilmek üzere her hastada sekiz ayrı SK seçilmiş, her hastada bir lezyon kriyocerrahi ile tedavi edilmiş. Kriyocerrahi ile yapılan tek tedavi sonrası, tedavi edilen tüm lezyonların klinik ve histolojik iyileşmesi gerçekleşmiş olup ne yara izi ne de nüks kriyocerrahi ile sonuçlanmamıştır. 15 hastanın yedisinde günde iki kez uygulanan tazaroten %0.1 krem, 16 hafta içinde lezyonlarda klinik iyileşmeye neden olmuştur. Kalsipotrien %0,005 merhem, tazaroten %0,1 krem, imikimod %5 ve Vanicream®'in (negative kontrol) günde bir kez uygulanması klinik iyileşme ile sonuçlanmamıştır (40).

SONUÇ

D vitamini alanındaki son çalışmalar bizlere özellikle hem oral hem de topikal D vitamini kullanımının cilt sağlığı, fotoyaşlanma, derinin prekanseröz ve kanseröz lezyonları başta olmak üzere farklı kutanöz patolojilerin tedavisinde heyecan verici yeni ufuklar açacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review. *Cancer Causes Control*. 2005;16 (2):83-95. doi: 10.1007/s10552-004-1661-4.
2. Moreno R, Nájera L, Mascaraque M, et al. Influence of Serum Vitamin D Level in the Response of Actinic Keratosis to Photodynamic Therapy with Methylaminolevulinate. *J Clin Med*. 2020;9 (2):398. doi: 10.3390/jcm9020398.
3. Kamradt, J, Rafi, L, Mitschele, T, et al. Analysis of the Vitamin D system in Cutaneous Malignancies. *Recent Results Cancer Res*. 2003;164:259-69. doi: 10.1007/978-3-642-55580-0_19.
4. Hu L, Bikle D.D, Oda Y. Reciprocal role of vitamin D receptor on β -catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2014;144:237-41. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.002.
5. Wong G, Gupta R, Dixon K, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D and three low-calcemic analogs decrease UV-induced DNA damage via the rapid response pathway. *J. Steroid Biochem. Mol. Boil*. 2004;89:567-70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.072.
6. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao AA. Vitamin D and Cancer. *Front. Endocrinol*. 2012;23:3-58. doi: 10.3389/fendo.2012.00058.
7. Arenberger P, Arenbergerova M. New and current preventive treatment options in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl 5):13-17. doi: 10.1111/jdv.14375.

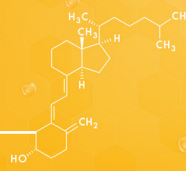


8. Nurnberg B, Graber S, Gartner B, et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res* 2009;29 (9):3669–74.
9. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105 (2):668–73. doi: 10.1073/pnas.0710615105.
10. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2020;59 (6):677–84. doi: 10.1111/ijd.14767.
11. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94 (6):637–57. doi: 10.1016/j.abd.2019.10.004.
12. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 2010;49:978–86. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04474.x.
13. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet- dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2013;68 (1 Suppl 1):S10–9. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.053.
14. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs* 2013;29:160–9. doi: 10.1016/j.soncn.2013.06.002.
15. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet.* 2010;375 (9715):673–85. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61196-X.
16. Pawlowska E, Wysokinski D, Blasiak J. Nucleotide excision repair and vitamin D-relevance for skin cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2016;17 (4):372. doi: 10.3390/ijms17040372.
17. Slominski AT, Brożyna AA, Zmijewski MA, et al. The Role of Classical and Novel Forms of Vitamin D in the Pathogenesis and Progression of Nonmelanoma Skin Cancers. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:257–83. doi: 10.1007/978-3-030-46227-7_13.
18. Caini S, Boniol M, Tosti G, et al. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta- analysis. *Eur J Cancer* 2014;50 (15):2649–58. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.024.
19. Burns EM, Elmetts CA, Yusuf N. Vitamin D and skin cancer. *Photochem Photobiol.* 2015;91 (1):201–9. doi: 10.1111/php.12382.
20. Scott JF, Das LM, Ahsanuddin S, et al. Oral vitamin D rapidly attenuates inflammation from sunburn: an interventional study. *J Invest Dermatol.* 2017;137 (10):2078–86. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.040.
21. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110 (4):262–72. doi: 10.1016/j.ad.2018.08.006.
22. Smit JV, Cox S, Blokk WA, et al. Actinic keratoses in renal transplant recipients do not improve with calcipotriol cream and all-trans retinoic acid cream as monotherapies or in combination during a 6-week treatment period. *Br J Dermatol.* 2002;147 (4):816–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.49297.x.
23. Seckin D, Cerman A.A, Yildiz A, Ergun T. Can topical calcipotriol be a treatment alternative in actinic keratoses? A preliminary report. *J. Drugs. Dermatol.* 2009;8 (5):451–4.
24. Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane JP, et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest.* 2017;127 (1):106–16. doi: 10.1172/JCI89820.



25. Torezan L, Grinblat B, Haedersdal M, et al. A randomized split-scalp study comparing calcipotriol-assisted methyl aminolaevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT) with conventional MAL-PDT for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2018;179 (4):829-35. doi: 10.1111/bjd.16473.
26. Galimberti GN. Calcipotriol as pretreatment prior to daylight-mediated photodynamic therapy in patients with actinic keratosis: A case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:172-5. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.11.019.
27. Seo JW, Song KH. Topical calcipotriol before ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy enhances treatment outcomes for actinic keratosis in Fitzpatrick grades III-V skin: A prospective randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78 (4):795-7. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.027.
28. Moore AY, Nguyen M, Moore S. Cyclic calcipotriene 0.005% foam and 1% 5-fluorouracil cream after cryotherapy in treatment of hyperkeratotic actinic keratosis: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84 (4):1148-50. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.010.
29. clinicaltrials.gov. Vitamin D Supplementation as a Neoadjuvant for Photodynamic Therapy of Actinic Keratoses 2021. (20/06/2021 tarihinde <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140292> adresinden ulaşılmıştır)
30. Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. 2021 Feb 7. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31424869.
31. Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1520. doi: 10.12688/f1000research.18983.1.
32. Asagami C, Muto M, Hirota T, et al. Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) in seborrheic keratosis. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1996;1 (1):94-6.
33. Luông Kv, Nguyễn LT. The roles of vitamin D in seborrheic keratosis: possible genetic and cellular signalling mechanisms. *Int J Cosmet Sci.* 2013;35 (6):525-31. doi: 10.1111/ics.12080.
34. Berth-Jones J, Hutchinson PE. Vitamin D analogues and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992;127 (2):71-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb08035.x.
35. Kragballe K. The future of vitamin D in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:S72-6.
36. Bikle DD. Vitamin D: A calciotropic hormone regulating calcium-induced keratinocyte differentiation. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:42 – 52.
37. Mitsuhashi Y, Kawaguchi M, Hozumi Y, Kondo S. Topical vitamin D₃ is effective in treating senile warts possibly by inducing apoptosis. *J Dermatol.* 2005;32 (6):420-3. doi: 10.1111/j.1346-8138.2005.tb00772.x.
38. Yousefi M, Nabaei L, Ghasemnia H, et al. Efficacy of calcipotriol in the treatment of seborrheic keratosis: a pilot study. *Iranian Journal of Dermatology.* 2013;16 (4):132-6.
39. Wat H, Dytoc M. Off-label uses of topical vitamin D in dermatology: a systematic review. *J Cutan Med Surg.* 2014;18 (2):91-108. doi: 10.2310/7750.2013.13109.
40. Herron MD, Bowen AR, Krueger GG. Seborrheic keratoses: a study comparing the standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene, and topical imiquimod. *Int J Dermatol.* 2004;43 (4):300-2. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02282.x.

BÖLÜM 34



DERİ MALİNİTELERİ VE D VİTAMİNİ

Sevda ÖNDER¹

GİRİŞ

D vitamini birçok hastalıkta olduğu gibi dermatolojik hastalıklarda da önemli rol oynar. Yapılmış çalışmalar gösteriyor ki D vitamini deri dışı malinitelerde olduğu gibi deri malinitelerinde de önemli rol oynuyor (1,2). D vitamininin iki ana kaynağı güneş maruziyeti ve diyet veya takviye olarak oral alımdır. Fitzpatrick deri tipi, cinsiyet, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite, alkol alımı ve Vitamin D reseptör polimorfizmi gibi bir çok faktör D vitamini durumu ile bağlantılıdır. Birçok dermatolojik hastalıkta olduğu gibi melanom, melanom dışı deri kanserleri ve mikozis fungoides gibi deri malinitelerinde de D vitamininin normal sınırlarda tutulması önerilmektedir (1-3). D vitamini ile deri maliniteleri arasında yapılmış çok sayıda çalışma vardır ancak aradaki net ilişkiler ve optimum D Vitamini durumu henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

¹ Doç. Dr., Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD., drsevdaonder@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2214-6292



melanom dışı deri kanserlerinde anlamlı yarar sağladığı gösterilmiştir (52). Bu veriler bizlere topikal kalsipotriolün immün etkileri indükleyerek tedaviye katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

D vitamini diğer deri dışı kanserlerde olduğu gibi deri malinitelerinin etyolojisinde ve seyrinde önemli roller oynadığı bilinmektedir. Her ne kadar güncel veriler ışığında D vitamininin normal sınırlarda tutulması önerilse de verilerin yetersizliği ve tartışmalı sonuçlar nedeniyle tam olarak optimum seviyeler belirlenmiştir. Güncel veriler bizlere normal sınırlardaki D vitamininin uygun şekilde güneşe maruziyet ve uygun diyet ile sağlanmasını önermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19 :223-35.
2. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019;110:262-72.
3. Mahamat-Saleh Y, Aune D, Schlesinger S. 25-Hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2020;10:13151.
4. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, et al. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:634-41.
5. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:1-11.
6. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017 ;85:78-97.
7. Danielsson C, Törmä H, Vahlquist A, et al. Positive and negative interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the retinoid CD437 in the induction of human melanoma cell apoptosis. *Int J Cancer.* 1999;81:467-70.
8. Danielsson C, Fehsel K, Polly P, et al. Differential apoptotic response of human melanoma cells to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues. *Cell Death Differ.* 1998 ;5:946-52.
9. Bikle DD, Gee E, Pillai S. Regulation of keratinocyte growth, differentiation, and vitamin D metabolism by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Invest Dermatol.* 1993;101:713-8.
10. Ellison TI, Smith MK, Gilliam AC, et al. Inactivation of the vitamin D receptor enhances susceptibility of murine skin to UV-induced tumorigenesis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2508-17.
11. Wong G, Gupta R, Dixon KM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D and three low-calcemic analogs decrease UV-induced DNA damage via the rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:567-70.
12. Bikle DD. The Vitamin D Receptor as Tumor Suppressor in Skin. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:285-306.
13. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* 2014;14:342-57.

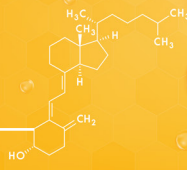


14. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:120-40.
15. Orlow I, Reiner AS, Thomas NE, et al. GEM Study Group. Vitamin D receptor polymorphisms and survival in patients with cutaneous melanoma: a population-based study. *Carcinogenesis.* 2016 ;37:30-8.
16. Lim A, Shayan R, Varigos G. High serum vitamin D level correlates with better prognostic indicators in primary melanoma: A pilot study. *Australas J Dermatol.* 2018;59:182-7.
17. Danielsson C, Törmä H, Vahlquist A, et al. Positive and negative interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the retinoid CD437 in the induction of human melanoma cell apoptosis. *Int J Cancer.* 1999;81:467-70.
18. Orlow I, Shi Y, Kanetsky PA, et al. GEM Study Group. The interaction between vitamin D receptor polymorphisms and sun exposure around time of diagnosis influences melanoma survival. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31:287-96.
19. Yudoh K, Matsuno H, Kimura T. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits in vitro invasiveness through the extracellular matrix and in vivo pulmonary metastasis of B16 mouse melanoma. *J Lab Clin Med.* 1999;133:120-8.
20. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:5439-44.
21. Newton-Bishop JA, Davies JR, Latheef F, et al. 25-Hydroxyvitamin D2 /D3 levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds Melanoma Cohort. *Int J Cancer.*2015;136:2890–9.
22. Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res.* 2009;29:3669-74.
23. Davies JR, Field S, Randerson-Moor J, et al. An inherited variant in the gene coding for vitamin D-binding protein and survival from cutaneous melanoma: a BioGenoMEL study. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:234-43.
24. Field S, Davies J, Bishop DT, et al. Vitamin D and melanoma. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:121-9.
25. Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *Eur J Cancer.* 2009 ;45:3271-81
26. Luo L, Orlow I, Kanetsky PA, et al. GEM Study Group. No prognostic value added by vitamin D pathway SNPs to current prognostic system for melanoma survival. *PLoS One.* 2017 Mar 21;12:e0174234.
27. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1042–51.
28. Veierød MB, Thelle DS, Laake P. Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: a prospective study of 50,757 Norwegian men and women. *Int J Cancer.* 1997;71:600–4.
29. Eide MJ, Johnson DA, Jacobsen GR, et al. Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort. *Arch Dermatol.* 2011;147:1379-84.
30. Albert B, Hahn H. Interaction of hedgehog and vitamin D signaling pathways in basal cell carcinomas. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:329-41.
31. Burns EM, Guroji P, Ahmad I, et al. Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms With the Risk of Nonmelanoma Skin Cancer in Adults. *JAMA Dermatol.* 2017;153:983-9.
32. Caini S, Boniol M, Tosti G, et al. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014;50:2649-58.



33. Bijlsma MF, Spek CA, Zivkovic D, et al. Repression of smoothed by patched-dependent (pro-)vitamin D3 secretion. *PLoS Biol.* 2006;4:e232.
34. Eide MJ, Johnson DA, Jacobsen GR, et al. Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort. *Arch Dermatol.* 2011;147:1379-84.
35. Asgari MM, Tang J, Warton ME, et al. Association of prediagnostic serum vitamin D levels with the development of basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1438-43.
36. Tang JY, Parimi N, Wu A, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. *Cancer Causes Control.* 2010;21:387-91.
37. Park SM, Li T, Wu S, et al. Vitamin D Intake and Risk of Skin Cancer in US Women and Men. *PLoS One.* 2016;11:e0160308.
38. Talpur R, Cox KM, Hu M, et al. Vitamin D deficiency in mycosis fungoides and Sézary syndrome patients is similar to other cancer patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14:518-24.
39. Rasheed H, Hegazy RA, Gawdat HI, et al. Serum Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Mycosis Fungoides Patients: A Case Control Study. *PLoS One.* 2016;11:e0158014.
40. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770-3.
41. Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 2008;159:105-12.
42. Yang K, Fung TT, Nan H. An Epidemiological Review of Diet and Cutaneous Malignant Melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27:1115-22.
43. Vinceti M, Malagoli C, Fiorentini C, et al. Inverse association between dietary vitamin D and risk of cutaneous melanoma in a northern Italy population. *Nutr Cancer.* 2011;63:506-13.
44. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1042-51.
45. Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Diet and risk of basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of women. *Ann Epidemiol.* 1992;2:231-9.
46. Vojdeman FJ, Madsen CM, Frederiksen K, et al. Vitamin D levels and cancer incidence in 217,244 individuals from primary health care in Denmark. *Int J Cancer.* 2019;145:338-46.
47. Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane JP, et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest.* 2017;127:106-16.
48. Li M, Hener P, Zhang Z, et al. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:11736-41.
49. Demehri S, Turkoz A, Manivasagam S, et al. Elevated epidermal thymic stromal lymphopoietin levels establish an antitumor environment in the skin. *Cancer Cell.* 2012;22:494-505.
50. Di Piazza M, Nowell CS, Koch U, et al. Loss of cutaneous TSLP-dependent immune responses skews the balance of inflammation from tumor protective to tumor promoting. *Cancer Cell.* 2012;22:479-93.
51. Rosenberg AR, Tabacchi M, Ngo KH, et al. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. *JCI Insight.* 2019;4:e125476.
52. Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J, et al. Combination chemoprevention with diclofenac, calcipotriol and difluoromethylornithine inhibits development of non-melanoma skin cancer in mice. *Anticancer Res.* 2013;33:3033-9.

BÖLÜM 35



VASKÜLİTLER VE VİTAMİN D

Havva Hilal AYVAZ¹

GİRİŞ

Birçok deneysel ve klinik veri, D vitamininin immüniteyi düzenlemede önemli bir rol oynadığı ve çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneğinde yer aldığı gerçeğini desteklemektedir. Literatürde birçok çalışma D vitamini eksikliği ile multipl skleroz (MS) (1), romatoid artrit (RA) (2) ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) (3) arasındaki bağlantıyı bildirmiştir.

Vaskülitler, çeşitli boyut ve lokalizasyonlardaki damarların duvarında lokalize inflamatuvar reaksiyon ve nekroz ile karakterize, otoimmünite dahil birçok farklı patojenik mekanizma nedeni ile meydana gelen heterojen geniş spektrumlu bir hastalık grubunu kapsar (4). D vitamini otoimmün diğer hastalıklarda olduğu gibi, vaskülitlerde de popüler bir konu olma yolunda ilerlemektedir.

VASKÜLİTLER HAKKINDA GENEL BİLGİ

Klinik olarak ürtiker, purpura, papül, nodül, eritem, ülser, infarkt veya livedo retikülaris şeklinde görülebilen vaskülitlerin sınıflandırılması, son yarım yüzyıldır kafa karıştırıcı ve tartışmaya yol açan bir konu olmuştur. Temelde vaskülitler etiyojilerine, kinik bulgularına, tutulan damar çapına ya da etkilenen organ sistemine göre

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD., drhhilalayvaz@gmail.com, ORCID id: 0000-0002-6576-2431



KAYNAKLAR

1. Munger K, Levin L, Hollis B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama* 2006; 296 (23):2832–38. doi: 10.1001/jama.296.23.2832.
2. Merlino L, Curtis J, Mikuls T, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (1):72–7. doi: 10.1002/art.11434.
3. Mouli V, Ananthkrishnan A. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39 (2):125–13. doi: 10.1111/apt.12553.
4. Shinkai K. Cutaneous vasculitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology*. 3rd ed. Vol 2. 2012:385-407. Saunders Elsevier, Philadelphia PA.
5. Demir S, Sönmez HE, Özen S. Vasculitis: Decade in Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15 (1):14-22. doi: 10.2174/1573397114666180726093731.
6. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018;17 (4):218-26. doi: 10.1177/1534734618804982.
7. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37 (2):187-92. doi: 10.1002/art.1780370206.
8. Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
9. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32 (1):3-20. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.003.
10. Micheletti RG, Pagnoux C. Management of cutaneous vasculitis. *Presse Med*. 2020;49 (3):104033. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104033.
11. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2013;12 (4):467-76. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.005.
12. Guillevin L, Dörner T. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 2(Suppl 2):9. doi:10.1186/ar2193
13. Salama AD. Genetics and pathogenesis of small-vessel vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32 (1):21-30. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.002.
14. Sindrilaru A, Seeliger S, Ehrchen JM, et al. Site of blood vessel damage and relevance of CD18 in a murine model of immune complex-mediated vasculitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127 (2):447-54. doi: 10.1038/sj.jid.5700563.
15. Kermani TA. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: are they a spectrum of the same disease? *Int J Rheum Dis*. 2019;22 Suppl 1:41-8. doi: 10.1111/1756-185X.13288
16. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*.2018;10 (11):1656. doi: 10.3390/nu10111656.
17. Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 (11):1617-21. doi: 10.1093/rheumatology/ken296.
18. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25 (4):531–41. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.003.
19. Carlberg C, Seuter S, Heikkinen S. The first genome-wide view of vitamin D receptor locations and their mechanistic implications. *Anticancer Res*. 2012;32 (1):271–82.
20. Saccone D, Asani F, Bornman L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene*. 2015;561 (2):171-80. doi: 10.1016/j.gene.2015.02.024.
21. Provvedini DM, Tsoukas CD, Defetos LJ, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221 (4616):1181–3. doi: 10.1126/science.6310748.

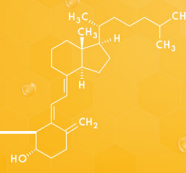


22. Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009;5 (2):99–105. doi: 10.1038/ncprheum0989.
23. Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008;29 (6):369–75. doi: 10.1016/j.mam.2008.04.004.
24. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66 (9):1137–42. doi: 10.1136/ard.2007.069831.
25. Jirapongsananuruk O, Melamed I, Leung DY. Additive immunosuppressive effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and corticosteroids on TH1, but not TH2, responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106 (5):981–5. doi: 10.1067/mai.2000.110101.
26. Lemire J. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 — a hormone with immunomodulatory properties. *Z Rheumatol*. 2000;59(Suppl 1):24–7. doi: 10.1007/s003930070034.
27. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1, 25- dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179 (3):1634–47. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
28. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*.2015;55 (9):1193–205. doi: 10.1080/10408398.2012.688897.
29. Illescas-Montes R, Melguizo-Rodriguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sci*. 2019;233:116744. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116744.
30. Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13 (1):3-19. doi:10.1007/s11154-011-9194-0
31. Dall’Ara F, Cutolo M, Andreoli L, et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 (1):153–62.
32. Mateen S, Moin S, Shahzad S, Khan AQ. Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species. *PLoS ONE* 2017;12 (6):e178879. doi: 10.1371/journal.pone.0178879.
33. Guan SY, Cai HY, Wang P, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22 (10):1803–13. doi: 10.1111/1756-185X.13676.
34. Hausmann J, Kubesch A, Amiri M, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2019; 8 (9):1319. doi: 10.3390/jcm8091319.
35. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006;36 (2):361-70. doi: 10.1002/eji.200425995.
36. Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, et al. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behçet’s disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28 (4 Suppl 60):50-7.
37. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1146-60. doi: 10.1093/brain/awp033.
38. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol*. 2008;194 (1-2):7-17. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.11.014.
39. Stagi S, Rigante D, Lepri G, et al. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: a potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities? *Clin Rheumatol*. 2016;35 (7):1865-72. doi: 10.1007/s10067-015-2970-6.
40. Jun JS, Jung YK, Lee DW. Relationship between vitamin D levels and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2017;60 (7):216-20. doi:10.3345/kjp.2017.60.7.216.



41. Suzuki Y, Ichiyama T, Ohsaki A, et al. Anti-inflammatory effect of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D (3) in human coronary arterial endothelial cells: Implication for the treatment of Kawasaki disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;113 (1-2):134-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.12.004.
42. Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D (3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;132 (3-5):290-4. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.07.003.
43. Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)₂ vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:309-12. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.019.
44. Arnson Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45 (2):236-47. doi: 10.1007/s12016-013-8356-0.
45. Liao H, Pan LL, Du J, Wang T. Relationships between the levels of serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-6 in patients with Takayasu's arteritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018;98 (43):3509-12. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.43.009. (Abstract).
46. Alibaz-Oner F, Asmaz-Haliloglu Ö, Gogas-Yavuz D, et al. Vitamin D Levels in Takayasu's Arteritis and a Review of the Literature on Vasculitides. *J Clin Lab Anal.* 2016;30 (5):529-33. doi: 10.1002/jcla.21898.
47. Gatenby PA, Lucas RM, Engelsens O, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Rheum.* 2009;61 (10):1417-24. doi: 10.1002/art.24790.
48. Yoon T, Ahn SS, Pyo JY, et al. Serum vitamin D level correlates with disease activity and health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Z Rheumatol.* 2020 Dec 18. English. doi: 10.1007/s00393-020-00949-2.
49. Kemna MJ, Cohen Tervaert JW, Broen K, et al. Seasonal Influence on the Risk of Relapse at a Rise of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Vasculitis Patients with Renal Involvement. *J Rheumatol.* 2017;44 (4):473-81. doi: 10.3899/jrheum.160066.
50. Perez MO, Oliveira RM, Levy-Neto M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with Granulomatosis with Polyangiitis: association with respiratory infection. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72 (12):723-8. doi: 10.6061/clinics/2017 (12)02.
51. Korkmaz FN, Ozen G, Unal AU, et al. Vitamin D Levels in Patients With Small and Medium Vessel Vasculitis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2021; 13:S1699-258X (20)30275-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2020.11.004.
52. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69 (8):1521-37. doi: 10.1002/art.40137.
53. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46 (10):1615-6. doi: 10.1093/rheumatology/kem146a.
54. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998 (2):CD000952. doi: 10.1002/14651858.CD000952.
55. Meyer K, Volkmann A, Hufnagel M, et al. Breastfeeding and vitamin D supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a German population-based case-control study. *BMC Pediatr.* 2019; 26;19 (1):66. doi: 10.1186/s12887-019-1438-2.

BÖLÜM 36



VENÖZ TROMBOZİS VE D VİTAMİNİ

Cahit YAVUZ¹

GİRİŞ

D vitamini yağda çözünen vitaminlerden biridir ve kalsiyum-fosfor metabolizmasında rol oynar. Kalsiyum ve fosforun emilimini ve dokulardan çözünmesini bir denge içinde yürütür. Eksikliği çocuklarda raşitizme sebep olurken erişkinlerde eksikliği osteoporoza neden olur. D vitamininin esas fonksiyonu kas-iskelet sisteminde gibi gözüksede son yıllarda farklı dokularda ve sistemlerde reseptörleri vasıtasıyla farklı fonksiyonları da etkilediği görülmüştür (1). D vitamini doğrudan yada dolaylı olarak 200'den fazla genin ekspresyonunu kontrol eder. Bu genler arasında hücresel çoğalma, farklılaşma, programlı hücre ölümü ve yeni damar oluşumu gibi görevleri olan epidermal büyüme faktörü, fosfolipaz C, insülin büyüme faktörü ilişkili protein 3 ve çok sayıda molekül vardır (2). İnsanlar yeterli güneş ışığına maruz kalarak günlük D vitamini ihtiyaçlarının %95'ini karşılayabilirler. Geri kalan kısmı ise besinlerden sağlanır. Aşırı güneş

¹ Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği , yavuzcahit@yahoo.com, ORCID id: 0000-0003-4675-8127



vitamini replasmanı özellikle risk grubunda venöz tromboz riskini azaltmada etkilidir. D vitamini düzeylerini arttırmanın farklı yolları bulunmaktadır. Sentezik D vitamini takviyeleri, güneş maruziyetini arttırma ve D vitamininden zengin gıdaların tüketimini arttırmak bu seçenekler arasında bulunmaktadır. Vuckovic ve ark. sentetik C, E ve D vitamini takviyelerinin venöz tromboz riskini azaltmadığını göstermişlerdir (36). Diyetle alınan yoğun D vitamininin ise venöz tromboz riskini azaltmada etkili olduğu Steffen ve ark. tarafından gösterilmiştir (37). Bu bize güneş maruziyetinin arttırılması ve akdeniz diyeti ağırlıklı beslenmenin önemini ortaya koymaktadır. Bir diğer faktör yaştır. Yaşla birlikte deride D vitamini sentezi döngüsü azalacağı için daha uzun süreler güneş maruziyeti gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Fizyolojik D vitamini sentezinin gündüz saatlerinde olduğu düşünüldüğünde D vitamini replasmanının sabah saatlerinde yapılması daha etkili görülmektedir. D vitamini replasmanı yapılacak hastalarda 3 aylık süreye bölünmüş yüksek doz D vitamini replasmanları daha etkili görülmektedir. Replasmanın 300.000 IU tek doz veya haftalık 50.000 IU 8 hafta yapılması aynı etkiyi göstermektedir. Çalışmalar ışığında elde edilen verilerin yaşam kalitemizi arttıracığı ve mortalite-morbidite oranlarını azaltmaya yardımcı olacağı aşikardır.

KAYNAKLAR

1. Genç A, Sevim DG, Özen AT, Yılmaz G. D vitamininin çeşitli hastalıklardaki nadir kullanım alanları. Ankara Tıp Üniversitesi Fakültesi Mecmuası 2015; 68: 55-60.
2. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr. Rev.* 2005; 26:662-87.
3. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc* 2018; 118: 181-9.
4. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules* 2019; 9: 649-63.
5. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009; 23: 225-9.
6. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 348:1435-41.
7. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010; 121:1896-903.
8. Akar N, Yılmaz E, Akar E, et al. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombosis patients with and without FV 1691 G-A. *Thromb Res* 2000; 97: 227-30.
9. Mascitelli L, Grant WB, Goldstein MR. The role of hypovitaminosis D in pregnancy-related venous thromboembolism. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 97.

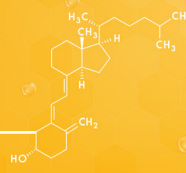


10. Hejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Hamishehkar H, et al. The Effect of Treatment of Vitamin D Deficiency on the Level of P-Selectin and hs-CRP in Patients With Thromboembolism: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 40-7.
11. Ekim M, Ekim H. D Vitamini Eksikliğiyle Derin Ven Trombozu Arasındaki İlişki. *Van Tıp Derg* 2019; 26: 526-31.
12. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 605-10.
13. Brondum-Jacobsen B, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18791 participants. *J Thromb Haemost*. 2013; 11:423-31.
14. Brodin E, Lerstad G, Grimnes G, et al. Serum levels of vitamin D are not associated with future risk of venous thromboembolism. The Tromso Study. *Thromb Haemost*. 2013; 109:885-90.
15. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the Cardiovascular System. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1515-22.
16. Gupta N, Sahu A, Prabhakar A, et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017; 114:4763-8.
17. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009; 19:73-8.
18. Blondon M, Rodabough RJ, Budrys N, et al. The Effect of Calcium plus vitamin D supplementation on the risk of venous thromboembolism in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost* 2015; 113:999-1009.
19. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009; 169:626-32.
20. Grant WB. Higher rates of venous thromboembolism for Black-Americans are likely due to lower serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Am J Hematol.* 2010; 85:907.
21. Powe CE, Evans MK, Wenger J, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med.* 2013; 369:1991-2000.
22. Folsom AR, Roetker NS, Rosamond WD, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 1455-60.
23. Wu-Wong JR. Are vitamin D receptor activators useful for the treatment of thrombosis? *Curr Opin Investig Drugs.* 2009; 10: 919-27.
24. Piantoni S, Andreoli L, Allegri F, et al. Low levels of vitamin D are common in primary antiphospholipid syndrome with thrombotic disease. *Reumatismo.* 2012; 64: 307-13.
25. Moscarelli L, Zanazzi M, Bertoni E, et al. Renin angiotensin system blockade and activated vitamin D as a means of preventing deep vein thrombosis in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2011; 75:440-50.
26. Beer TM, Venner PM, Ryan CW, et al. High dose calcitriol may reduce thrombosis in cancer patients. *Br J Haematol.* 2006; 135:392-4.
27. Koyama T and Hirose S. Anticoagulant effects of synthetic retinoids and activated vitamin D3. *Semin. Thromb. Hemost.* 1998; 24: 217-26.
28. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, et al. 1-Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation* 2000; 102: 2867-72.
29. Michel G, Gailis A, Jarzebska-Deussen B, et al. 1,25-(OH)2-vitamin D3 and calcipotriol induce IL-10 receptor gene expression in human epidermal cells. *Inflamm. Res.* 1997; 46: 32-4.



30. Molinari C, Uberti F, Grossini E, et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem*. 2011; 27: 661–8.
31. Entezari-Maleki T, Talasaz AH, Salarifar M, et al. Plasma Vitamin D Status and Its Correlation with Risk Factors of Thrombosis, P-selectin and hs-CRP Level in Patients with Venous Thromboembolism; the First Study of Iranian Population. *Iran J Pharm Res*. 2014; 13:319-27.
32. Targher G, Pichiri I, Lippi G. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38:114–24.
33. Schardey J, Globig AM, Janssen C, et al. Vitamin D inhibits pro-inflammatory T cell function in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2019; 13:1546-57.
34. Khademvatani K, Seyyed-Mohammadzad MH, Akbari M, et al. The relationship between vitamin D status and idiopathic lower-extremity deep vein thrombosis. *Int J Gen Med* 2014;7 303-9.
35. Wu WX, He DR. Low Vitamin D Levels Are Associated With the Development of Deep Venous Thromboembolic Events in Patients With Ischemic Stroke *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24:69-75.
36. Vučković BA, van Rein N, Cannegieter SC, et al. Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 606-12.
37. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, et al. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation* 2007; 115: 188-95.

BÖLÜM 37



YARA İYİLEŞMESİ VE D VİTAMİNİ

Bülent Nuri KALAYCI¹

GİRİŞ

Yara iyileşmesi, hasarlanmış cilt alanını onarmak için harekete geçen karmaşık bir biyolojik süreçtir. Yara onarımının üç aşaması vardır: inflamasyon, yeni doku oluşumu ve yeniden şekillenme (remodeling). Enflemasyon; yaralanmadan sonra 24 saat içerisinde başlayıp yaklaşık 48 saat sonrasına kadar sürer. Yarada fibrin pıhtısının olduğu iskemik ortam mevcuttur ve ortamda bol miktarda bakteri, nötrofil ve trombositler bulunur. İkinci aşama, yaralanmadan 2-10 gün sonra görülür. Yaranın yüzeyinde bir kabuk oluşur, bu aşamada bölgeyi yeni kan damarları doldurmaktadır. Yeniden şekillenme aşaması bir yıl veya daha uzun sürer. Yaraya göç eden fibroblastlar tarafından düzensiz kollojenler sentezlenir ve yeniden yapılır (1). Vitamin D nin yara iyileşmesindeki rolü tam açıklığa kavuşmamıştır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., bnkalayci@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5838-8528



mesini hızlandırdığı bunu hippo sinyal yolunun baskılanması yoluyla cilt keratinosit göçünü ve yara iyileşme sürecini hızlandırarak yaptığı ifade edilmiştir (39).

Heilborn ve ark. venöz yetmezlik sonucu kronik bacak ülseri olan hastalarda topikal kalsipotriol kullanımının faydalı olduğunu göstermişler ve bunu antimikrobiyal proteinlerin up-regülasyonunu artırarak yaptıklarını ifade etmişlerdir (13).

SONUÇ

Yara iyileşmesinin farklı aşamalarında D vitaminin rol onadığı hem in vitro hem in vivo çalışmalarda gösterilmiştir. Literatür taramalarımızda yanık yaraları, venöz ülserler, bası ülserleri, diyabetik ayak ülserleri ile düşük D vitamini seviyeleri arasındaki anlamlı ilişki görülmektedir. Ancak Kronik yaraların tedavisinde D vitamini kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Yara iyileşmesinde alternatif bir tedavi olarak kullanabilmek, etkinlik, doz ve kullanım süresini belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453 (7193):314-21.
2. Rodero MP, Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3 (7):643-53.
3. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16 (5):585-601.
4. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29 (6):313-26.
5. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol*. 2001;69 (4):513-21.
6. O'Kane S, Ferguson MW. Transforming growth factor beta s and wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997;29 (1):63-78.
7. Abe E, Shiina Y, Miyaura C, et al. Activation and fusion induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and their relation in alveolar macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81 (22):7112-6.
8. Bhalla AK, Amento EP, Krane SM. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human lymphocytes and monocyte/macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production. *Cell Immunol*. 1986;98 (2):311-22.
9. Dam TN, Møller B, Hindkjaer J, Kragballe K. The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1996;1 (1):72-7.
10. Rigby WF, Waugh MG. Decreased accessory cell function and costimulatory activity by 1,25-dihydroxyvitamin D3-treated monocytes. *Arthritis Rheum*. 1992;35 (1):110-9.

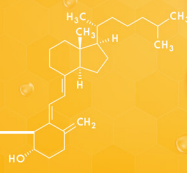


11. Etten E van, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: Basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005;97 (1-2):93-101.
12. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, et al. Cutaneous Injury Induces the Release of Cathelicidin Anti-Microbial Peptides Active Against Group A Streptococcus. *Journal of Investigative Dermatology*. 2001;117 (1):91-7.
13. Heilborn JD, Weber G, Grönberg A, et al. Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin *in vivo*. *Experimental Dermatology*. 2010;19 (4):332-8.
14. Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenbergs M. Regulation of 1,25-Dihydroxyvitamin D Production in Human Keratinocytes by Interferon- γ^* . *Endocrinology*. 1989;124 (2):655-60.
15. Luderer HF, Nazarian RM, Zhu ED, Demay MB. Ligand-Dependent Actions of the Vitamin D Receptor Are Required for Activation of TGF- β Signaling during the Inflammatory Response to Cutaneous Injury. *Endocrinology*. 2013;154 (1):16-24.
16. Lansdown ABG. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair and Regeneration*. 2002; 10 (5):271-85.
17. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem*. 2004;92 (3):436-44.
18. Ramesh KV, Mahindrakar MB, Bhat EP. A new role for vitamin D: cholecalciferol promotes dermal wound strength and re-epithelization. *Indian J Exp Biol*. 1993;31 (9):778-9.
19. Tian XQ, Chen TC, Holick MF. 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a novel agent for enhancing wound healing. *J Cell Biochem*. 1995;59 (1):536.
20. Gamady A, Koren R, Ron D, et al. Vitamin D enhances mitogenesis mediated by keratinocyte growth factor receptor in keratinocytes. *J Cell Biochem*. 2003;89 (3):440-9.
21. Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D (3): implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev*. 2002;23 (6):763-86.
22. Brown LF, Dubin D, Lavigne L, et al. Macrophages and fibroblasts express embryonic fibronectins during cutaneous wound healing. *Am J Pathol*. 1993;142 (3):793-801.
23. Fransson J, Hammar H. Epidermal growth in the skin equivalent. *Arch Dermatol Res*. 1992;284 (6):343-8.
24. Cheng CY, Martin DE, Leggett CG, et al. Fibronectin enhances healing of excised wounds in rats. *Arch Dermatol*. 1988;124 (2):221-5.
25. Nagelschmidt M, Becker D, Bonninghoff N, Engelhardt GH. Effect of Fibronectin Therapy and Fibronectin Deficiency on Wound Healing: A Study in Rats. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1987;21 (11):1267-71.
26. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, vd. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2007;117 (3):803-11.
27. Cho YS, Seo CH, Joo SY, Ohn SH. The association between vitamin D levels and burn factors in different burn types. *Burns Trauma*. 2020;8:018.
28. Burkiewicz CJC, Skare TL, Malafaia O, et al. Vitamin D deficiency in patients with chronic venous ulcers. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39 (1):60-3.



29. Lussi C, Frotzler A, Jenny A, et al. Nutritional blood parameters and nutritional risk screening in patients with spinal cord injury and deep pressure ulcer-a retrospective chart analysis. *Spinal Cord*. 2018;56 (2):168-75.
30. Otero TMN, Canales C, Yeh DD, et al. Vitamin D Status Is Associated With Development of Hospital-Acquired Pressure Injuries in Critically Ill Surgical Patients. *Nutr Clin Pract*. 2019;34 (1):142-7.
31. Kalava UR, Cha SS, Takahashi PY. Association between vitamin D and pressure ulcers in older ambulatory adults: results of a matched case-control study. *Clin Interv Aging*. 2011;6:213-9.
32. Afarideh M, Ghanbari P, Noshad S, et al. Raised serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with active diabetic foot ulcers. *Br J Nutr*. 2016;115 (11):1938-46.
33. Çağlar S, Çağlar A, Pilten S, ve ark. Osteoprotegerin and 25-hydroxy vitamin D levels in patients with diabetic foot. *Eklem Hastalık Cerrahisi*. 2018;29 (3):170-5.
34. Dai J, Jiang C, Chen H, Chai Y. Vitamin D and diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*. 2019;9 (1):8.
35. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31 (4):766-72.
36. Gonzalez-Curiel I, Trujillo V, Montoya-Rosales A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Induces LL-37 and HBD-2 Production in Keratinocytes from Diabetic Foot Ulcers Promoting Wound Healing: An In Vitro Model. *Harder J*, editör. *PLoS ONE*. 2014;9 (10):e111355.
37. Tian XQ, Chen TC, Holick MF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3: A novel agent for enhancing wound healing. *J Cell Biochem*. 1995;59 (1):53-6.
38. Yuan Y, Das SK, Li M. Vitamin D ameliorates impaired wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice by suppressing NF- κ B-mediated inflammatory genes. *Bioscience Reports*. 2018;38 (2):BSR20171294.
39. Wang D, Lin L, Lei K, et al. Vitamin D3 analogue facilitates epithelial wound healing through promoting epithelial-mesenchymal transition via the Hippo pathway. *Journal of Dermatological Science*. 2020;100 (2):120-8.

BÖLÜM 38



DIYABETİK AYAK ÜLSERİ VE D VİTAMİNİ

Gözde ULUTAŞ DEMİRBAŞ¹
Abdullah DEMİRBAŞ²

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) tanısı olan hastalarda ampütasyon ve gangren gibi ciddi komplikasyonlarla seyreden diabetik ayak ülserleri % 4-10 oranında görülmektedir ⁽¹⁾. Gelişmiş olan ülkelerde alt ekstremitte amputasyonları için en sık neden DM olarak bildirilmiştir ⁽²⁾. Diabetik ayak ülseri olanlarda, ülser olmayan diabetiklere oranla 5 yıllık mortalite oranı 2,5 kat olarak artış göstermektedir ⁽³⁾. Diabetik ayak ülseri gelişiminde yatkınlığa neden olan esas faktörler periferik arter hastalığı ve polinöropatidir. Sekonder enfeksiyonlar polimikrobiyal olarak görülür ve genelde gelişmiş olan nöropatik ayakta travmaları takiben ortaya çıkar ⁽⁴⁾.

Bir steroid hormon olan D vitamini, spesifik reseptörü olan D vitamini reseptörüne bağlanarak çeşitli etkileri göstermektedir ⁽⁵⁾. D vitamini, kalsiyum ve fosfor homeostazını düzenleyerek kemik metabolizmasına aracılık etmenin yanı sıra, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, apoptozunu, bağışıklık fonksiyonu-

¹ Uzm. Dr., Kocaeli Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, bjk_gozde_5@windowsslive.com, ORCID id: 0000-0002-1468-4605

² Dr. Öğr. Üyesi, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., abdullah_demrba@yahoo.com, ORCID id: 0000-0002-3419-9084



me izlenmiş ayrıca kan glukoz ve lipit profili kontrolü sağlanmıştır. Bu çalışma ile de vitamin D takviyesinin diabetik ayak ülserleri tedavisinde olumlu etkileri vurgulanmıştır (21).

Diabetik ayak ülserlerinin tedavisinde topikal D vitamini kullanımı ile ilişkili literatürde az sayıda yayın vardır. Shekhar ve ark' ları Wagner stage 2 diabetik ayak ülseri olan bir hastaya tobramisın ilave edilmiş 60000 İÜ vitamin D içeren topikal şaşe ile 3 günde bir toplam 4 kez uygulama yapmalarının ardından yara kültürü steril hale gelmiş ve 5. uygulama ile birlikte rekonstrüksiyona yönlendirilebilmiştir. Bu çalışma ile topikal D vitaminin bu şekilde uygulanması ile diabetik ayak ülserlerinde başarılı bir sonuç elde edilebileceği kanaatine varılmış ve bunu gösteren daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (22).

SONUÇ

Klinik olarak ciddi morbidite ile seyretme riski olan ve patogenezinde özellikle inflamatuvar ve oksidatif mekanizmaların rol oynadığı diabetik ayak ülserlerinin kan serum vitamin D düzeyleri ile ilişkisi yapılan bazı çalışmalar ile araştırılmış ve çalışmaların çoğunun sonucu vitamin D düşüklüğü ile diabetik ülser gelişimi ve şiddeti arasında doğrudan korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca sistemik veya topikal D vitamini preparatlarının hastalığın seyrine olan etkisine yönelik yayınlarda olumlu katkısı saptanmıştır. Ancak bu tedavilerin etkinliği konusunda daha fazla hastanın dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

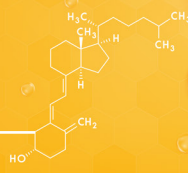
KAYNAKLAR

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*, 2005; 293 (2):217-28. Doi: 10.1001/jama.293.2.217.
2. Leone S, Pascale R, Vitale M, Esposito S. Epidemiology of diabetic foot. *Infez Med.* 2012;20 Suppl 1:8-13.
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *The New England Journal of Medicine*, 2017;376 (24):2367-75. Doi: 10.1056/NEJMra1615439.
4. Zubair M, Malik A, Meerza D, Ahmad J. 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels and diabetic foot ulcer: is there any relationship? *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2013;7 (3):148-53. Doi: 10.1016/j.dsx.2013.06.008.
5. Xiao Y, Wei L, Xiong X, et al. Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020;11:564738. Doi: 10.3389/fendo.2020.564738.
6. Bikle DD, Chang S, Crumrine D, et al. 25 Hydroxyvitamin D 1 alpha-hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2004;122 (4):984-92.



7. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 2012;33 (3):456-92.
8. Garcia-Bailo B, El-Sohemy A, Haddad PS, et al. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Biologics*. 2011;5:7-19. Doi: 10.2147/BTT.S14417.
9. Oyenihni AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:515042. doi: 10.1155/2015/515042. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25821809
10. Macido A. Diabetic Foot Ulcers and Vitamin D Status: A Literature Review. *SAGE Open Nursing*, 2018 4:2377960818789027. Doi: 10.1177/2377960818789027.
11. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, et al. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;98 (6):1425-32. Doi: 10.3945/ajcn.113.072785.
12. Hamidieh AA, Sherafatmand M, Mansouri A, et al. Calcitriol for Oral Mucositis Prevention in Patients With Fanconi Anemia Undergoing Hematopoietic SCT: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Ther*, 2016;23 (6):e1700-08. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000269.
13. Gonzalez-Curiel I, Trujillo V, Montoya-Rosales A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces LL-37 and HBD-2 production in keratinocytes from diabetic foot ulcers promoting wound healing: an in vitro model. *PLoS ONE*, 2014;9 (10):e111355.
14. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005; 97:93–101. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002
15. Oda Y, Hu L, Nguyen T, et al. Vitamin D receptor is required for proliferation, migration, and differentiation of epidermal stem cells and progeny during cutaneous wound repair. *Journal of Investigative Dermatology*, 2018; 138:2423–31. Doi: 10.1016/j.jid.2018.04.033
16. Smart H, AlGhareeb AM, Smart SA. 25-Hydroxyvitamin D Deficiency: Impacting Deep-Wound Infection and Poor Healing Outcomes in Patients With Diabetes. *Adv Skin Wound Care*, 2019;32 (7):321-8. Doi: 10.1097/01.ASW.0000559614.90819.45.
17. Dai J, Jiang C, Chen H, Chai Y. Vitamin D and diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Diabetes*, 2019;9 (1):8. Doi: 10.1038/s41387-019-0078-9.
18. Afarideh M, Ghanbari P, Noshad S, et al. Raised serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with active diabetic foot ulcers. *Br.J.Nutr.*, 2016;115 (11):1938-46. Doi: 10.1017/S0007114516001094
19. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*, 2017;31 (4):766-72. Doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.017.
20. Mozaffari-Khosravi H, Haratian-Arab M, Tavakkoli HM, Nadjarzadeh A. Comparative effect of two different doses of vitamin D on diabetic foot ulcer and inflammatory indices among the type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *IJDO*, 2016; 8 (4): 171-64.
21. Al-Ahmady SK. Study the effect of Zinc/or Vit. D3 on Percentage of Healing of Diabetic Foot Ulcer in Iraqi Patients. *International IJAPBC*. 2013.
22. Shekhar C, Aggarwal A, Chittoria RK, et al. Role of topical cholecalciferol granules for antimicrobial drug delivery in diabetic foot ulcers. *Indian J Orthop Surg.*, 2019; 5 (2), 165-7.

BÖLÜM 39



GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR VE D VİTAMİNİ

Selma BAKAR DERTLİOĞLU¹

GİRİŞ

Granülamatoz deri hastalıkları histopatolojik olarak granülom oluşumu ile karakterize olan heterojen bir hastalık grubudur. Granülomlar; histiyositlerin baskın hücreler olduğu enflamatuar bir kutanöz infiltrat olarak tanımlanabilir. Granülom oluşumunu tetikleyen faktörler çoğunlukla bilinmemekle birlikte etyolojik olarak enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan (yabancı cisim, malignite, metabolit ve kimyasallar) çeşitli uyaranlarla tetiklenebilir. Hastanın kişisel immünesine bağlı olarak klinik ve histopatolojik görünüm çeşitlilik gösterebilir. Enfeksiyöz ajan eş zamanlı olarak hem antijen hem de yabancı cisim olarak algılandığı için iki şekilde de granülom oluşumunu tetikleyebilir. Enfeksiyöz ajanın immün sistem tarafından elimine edilememesine bağlı olarak granülom oluşmaktadır (1). Granümatöz hastalıkların sınıflandırılması temel olarak enfeksiyonlar, vaskülit, immünolojik hastalıklar, lökosit oksidaz defekti, aşırı duyarlılık, kimyasallar ve neoplazi şeklindedir (1).

¹ Prof.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fethi Sekin Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dermatoloji AD., selmadertlioglu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8944-3590

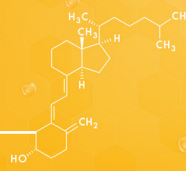


Sonuç olarak; DV' nin CADs ile ilişkili olmadığı ve konakçının CADs'e duyarlılığında DV' nin önemli bir rolü olmadığı sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

1. Rota DD, Emeksiz MC. Granülopatöz deri enfeksiyonları. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*, 2021; 55: 1-8.
2. Kulie T, Groff A, Redmer J, et al. Vitamin D: An Evidence-Based Review. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2009;22 (6):698-706.
3. Büyükdere Y, Ayaz A. Tüberküloz ve D vitamini arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi: Güncel yaklaşımlar. *Sakarya Med J*, 2019; 9: 565-73.
4. Tekin NS. Sarkoidoz. *Turk J Dermatol*, 2012; 6: 80-6.
5. Burke RR, Rybicki BA, Rao SD. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: how to assess and manage. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010; 31 (4): 474-84.
6. Gianella F, Hsia CC, Sakhaee K. The role of vitamin D in sarcoidosis. *Fac Rev*, 2020; 9: 14.
7. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*, 2014; 39: 322-50.
8. Kiani A, Abedini A, Adcock MI, et al. Association Between Vitamin D Deficiencies in Sarcoidosis with Disease Activity, Course of Disease and Stages of Lung Involvements. *J Med Biochem*. 2018;37 (2):103-9.
9. Kamphuis SL, Bonte-Mineur F, Laar JA, et al. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: is supplementation safe? *J Bone Miner Res*. 2014;29 (11):2498-503.
10. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanita*, 2012; 48 (3): 319-27.
11. Nouri-Vaskeh M, Sadeghifard S, Saleh P. Vitamin D Deficiency among Patients with Tuberculosis: a Cross-Sectional Study in Iranian-Azari Population. *Tanaffos*, 2019; 18 (1): 11-7.
12. Brighenti S, Bergman P, Martineau AR. Vitamin D and tuberculosis: where next? *J Intern Med*, 2018; 284: 145-62.
13. Mozart Darus NI, Dumasari Lubis R, Karmila Jusuf N. Analysis of Serum Vitamin D Level in Leprosy Patients. *Bali Medical Journal*, 2019; 8 (3): 795-9.
14. Dennison C, B de Oliveira L, A de O Fraga L. Mycobacterium leprae-helminth co-infections and vitamin D deficiency as potential risk factors for leprosy: A case-control study in south-eastern Brazil. *Int J Infect Dis*, 2021; 105: 261-6.
15. Bosch X, López-Soto A, Morelló A, et al. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia in Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc*. 1997;72 (5):440-4.
16. Perez MO, Oliveira RM, Mauricio Levy-Neto M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with Granulomatosis with Polyangiitis: association with respiratory infection. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72 (12):723-8.
17. Alan S Boyd. Granuloma annulare responsive to oral calcitriol. *Int J Dermatol*, 2012; 51 (1): 120-2.
18. Wang IK, Shen TS, Lee KF, et al. Hypercalcemia and elevated serum 1.25-dihydroxyvitamin D in an end-stage renal disease patient with pulmonary cryptococcosis. *Ren Fail*. 2004;26 (3):333-8.
19. Murray JJ, Heim CR. Hypercalcemia in disseminated histoplasmosis. Aggravation by vitamin D. *Am J Med*, 1985; 78 (5): 881-4.
20. Muhvić-Urek M, Saltović E, Braut A, Pavičić DK. Association between Vitamin D and Candida-Associated Denture Stomatitis. *Dent J (Basel)*, 2020; 8 (4): 121.

BÖLÜM 40



DERİ ENFEKSİYONLARI VE VİTAMİN D

Atıl AVCI¹

GİRİŞ

Vitamin D'nin tıp dünyasında önemi, özellikle son iki dekatta gittikçe artmaktadır (1,2). Önceleri iskelet sistemindeki rolü biliniyorken son yıllarda, deri de dahil olmak üzere, değişik organlardaki rolleri de anlaşılmaya başlanmıştır (3). Vitamin D yağda çözünen bir vitamin olup, çok az da yiyeceklerden temin edilir. Temel olarak dermiste sentezlenir. Kalsiyum ve fosforun iskelet sisteminde önemli görevleri vardır ve Vitamin D de asıl olarak bu iki mineralin düzenlenmesinde rol alır (4).

Vitamin D, deride ultraviyole ışınına maruz kaldıktan sonra enzimatik olmayan yolla 7-dihidrokoalesterolden sentezlenir. İki farklı formu olup birincisi ergokalsiferol (Vitamin D₂), ikincisi ise kolekalsiferoldur (Vitamin D₃) (5). Aktif form olan Vitamin D₃'ün normal serum değeri 50-125 nmol/l'dir. 30-50 nmol/l

¹ Doç. Dr., Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, atilavci@hotmail.com, ORCID iD:0000-0001-5088-8923



serum vitamin D düzeyi normal bulunurken, %48,3 eksiklik, %31,7 ise yetmezlik saptandı (56). Kandidal deri enfeksiyonları ve vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya göre de ikisi arasında direkt paralellik bulunmuştur. Aynı çalışmada, yaygın kandidal enfeksiyon varlığında vitamin D'nin iyi bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (57).

Son üç dekatta fungal enfeksiyonların sıklığı artmaktadır. Özellikle hastanede yatan ve immünyetmezlikli hastalarda mantar enfeksiyonları sık görülmektedir. Bu sıklık artışına derinin mantar enfeksiyonları da dahildir. Vitamin D eksikliği de bu artışa zemin hazırlamaktadır (16,58–60).

Vitamin D, derinin fungal, protozoal ve parazitik enfeksiyonlarında immunomodulatör olarak rol oynasa da faydalı etkileri sınırlıdır (61).

Mikobakteriyel enfeksiyonlar ve Vitamin D

Mikobakterilerin patojen ajan olduğu hem lepra, hemde deri tüberkülozlarının Vitamin D düzeyleri ile ilişkisi olduğu muhtemeldir (62,63).

Lepranın etkeni mikobakterium lepra (Hansen basili)'dir. Vitamin D, lepra'da immunomodulatör bir rol oynamaktadır. Yine düşük düzeyde Vitamin D seviyeleri lepralı hastalarda yüksek bakteriyel indeks ile paralel bulunmuştur (62).

SONUÇ

Sonuç olarak söyleyebiliriz ki, ciddi düzeylerde olan vitamin D eksikliği sonucu deri bariyer bozuklukları kolay gelişmekte, immün sistem de etkilenerek akut ve kronik deri enfeksiyonları riski artabilmektedir.

Bununla birlikte diğer enfeksiyonlarda da olduğu gibi derinin enfeksiyonlarında da vitamin D ile direkt ilişki var gibi gözükmektedir. Konu ile ilgili geniş ve daha fazla klinik çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: What should a dermatologist know? (Internet). Vol. 154, Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia. Edizioni Minerva Medica; 2019 (cited 2021 May 7): 669–80.
2. Deschasaux M, Souberbielle JC, Partula V, et al. What do people know and believe about vitamin D? Nutrients (Internet). 2016 Nov 11 (cited 2021 May 7);8 (11).
3. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. Skin Pharmacol Physiol (Internet). 2018 Feb 1 (cited 2022 Jan 27);31 (2):74–86.



4. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. In: *The Lancet* (Internet). Elsevier B.V.; 2014 (cited 2021 May 8): 1665–76.
5. Reichrath J. Vitamin D and the skin: An ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* (Internet). 2007 Jul (cited 2021 May 8);16 (7):618–25.
6. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. *Diet Ref Intakes Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitam D, Fluoride* (Internet). 1997 Sep 17 (cited 2022 Jan 27)
7. Andiran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* (Internet). 2012 (cited 2022 Jan 27);4 (1):25–9.
8. Stoian CA, Lyon M, Cox RG, et al. Vitamin D concentrations among healthy children in Calgary, Alberta. *Paediatr Child Health* (Internet). 2011 (cited 2022 Jan 27);16 (2):82.
9. Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord* (Internet). 2012 Mar (cited 2022 Jan 27);13 (1):3–19.
10. Camargo CA, Manson JAE. Vitamin D supplementation and risk of infectious disease: No easy answers (Internet). Vol. 99, *American Journal of Clinical Nutrition*. American Society for Nutrition; 2014 (cited 2021 May 9): 3–4.
11. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* (Internet). 2007 (cited 2021 May 9);357 (3):266–81.
12. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: Update 2013 - From rickets prophylaxis to general preventive healthcare (Internet). Vol. 5, *Dermato-Endocrinology*. Landes Bioscience; 2013 (cited 2021 May 9): 331–47.
13. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: A systematic review (Internet). Vol. 2, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. *Lancet Diabetes Endocrinol*; 2014 (cited 2021 May 9): 76–89.
14. Amon U, Baier L, Yaguboglu R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with skin diseases including psoriasis, infections, and atopic dermatitis. *Dermatoendocrinol* (Internet). 2018 Jan 1 (cited 2021 May 9);10 (1).
15. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza (Internet). Vol. 3, *Advances in Nutrition*. *Adv Nutr*; 2012 (cited 2021 May 9): 517–25.
16. Gois PHF, Ferreira D, Olenski S, Seguro AC. Vitamin D and infectious diseases: Simple bystander or contributing factor? (Internet). Vol. 9, *Nutrients*. MDPI AG; 2017 (cited 2021 May 9).
17. Bikle DD. Vitamin D and the immune system: Role in protection against bacterial infection (Internet). Vol. 17, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 2008 (cited 2021 May 9): 348–52.
18. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state (Internet). Vol. 50, *Journal of Clinical Virology*. *J Clin Virol*; 2011 (cited 2021 May 9): 194–200.
19. Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: Modulator of the immune system (Internet). Vol. 10, *Current Opinion in Pharmacology*. *Curr Opin Pharmacol*; 2010 (cited 2021 May 9): 482–96.
20. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* (80-) (Internet). 2006 Mar 24 (cited 2021 May 9);311 (5768):1770–3.



21. Hewison M. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme (Internet). Vol. 39, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 2010 (cited 2021 May 9): 365–79.
22. Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Internet). Vol. 8, *PLoS ONE*. *PLoS One*; 2013 (cited 2021 May 9).
23. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, et al. Respiratory Epithelial Cells Convert Inactive Vitamin D to Its Active Form: Potential Effects on Host Defense. *J Immunol* (Internet). 2008 Nov 15 (cited 2021 May 9);181 (10):7090–9.
24. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr* (Internet). 2011 Nov 14 (cited 2021 May 9);106 (9):1433–40.
25. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D (Internet). Vol. 134, *Epidemiology and Infection*. *Epidemiol Infect*; 2006 (cited 2021 May 9): 1129–40.
26. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* (Internet). 2007 Oct (cited 2021 May 9);135 (7):1095–6; author reply 1097–8.
27. Fleming DM, Elliot AJ. Epidemic influenza and vitamin D (1). Vol. 135, *Epidemiology and Infection*. 2007. p. 1091–2.
28. Rudnicka L, Gupta M, Kassir M, et al. Priorities for global health community in COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther* (Internet). 2020 Jul 1 (cited 2021 Aug 21);33 (4).
29. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* (Internet). 2020 Jul 1 (cited 2022 Jan 26);183 (1):71–7.
30. Manion M, Hullsiek KH, Wilson EMP, et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. *PLoS One* (Internet). 2017 May 1 (cited 2022 Jan 26);12 (5).
31. Poudel-Tandukar K, Poudel KC, Jimba M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and C-Reactive Protein in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* (Internet). 2013 Mar 1 (cited 2022 Jan 26);29 (3):528.
32. Zhou YF, Luo BA, Qin LL, Shidoji Y. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine* (Baltimore) (Internet). 2019 Sep 1 (cited 2022 Jan 26);98 (38).
33. Li Y, Ding S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the risk of mortality in adult patients with Sepsis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* (Internet). 2020 Mar 4 (cited 2022 Jan 26);20 (1).
34. Hoan NX, Van Tong H, Song LH, et al. Vitamin D deficiency and hepatitis viruses-associated liver diseases: A literature review. *World J Gastroenterol* (Internet). 2018 Jan 28 (cited 2022 Jan 26);24 (4):445.
35. Hoan NX, Khuyen N, Binh MT, et al. Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus - related liver diseases. *BMC Infect Dis* (Internet). 2016 Sep 23 (cited 2022 Jan 26);16 (1).
36. Petta S, Cammà C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* (Internet). 2010 Apr (cited 2022 Jan 26);51 (4):1158–67.

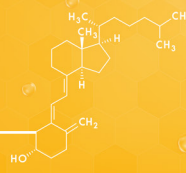


37. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* (Internet). 2011 May (cited 2022 Jan 26);54 (5):887–93.
38. Chen EQ, Bai L, Zhou TY, et al. Sustained suppression of viral replication in improving vitamin D serum concentrations in patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep* (Internet). 2015 Oct 21 (cited 2022 Jan 26);5.
39. Farnik H, Bojunga J, Berger A, et al. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology* (Internet). 2013 Oct 1 (cited 2022 Jan 26);58 (4):1270–6.
40. Huang JF, Ko YM, Huang CF, et al. 25-Hydroxy vitamin D suppresses hepatitis C virus replication and contributes to rapid virological response of treatment efficacy. *Hepatol Res* (Internet). 2017 Dec 1 (cited 2022 Jan 26);47 (13):1383–9.
41. Gutierrez JA, Jones KA, Flores R, et al. Vitamin D Metabolites Inhibit Hepatitis C Virus and Modulate Cellular Gene Expression. *J Virol Antivir Res* (Internet). 2014 (cited 2022 Jan 26);3 (3).
42. Rodgers S, Leslie KS. Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Curr Opin Infect Dis* (Internet). 2011 Apr (cited 2022 Jan 26);24 (2):124–9.
43. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* (Internet). 2007 Mar 1 (cited 2022 Jan 26);117 (3):803–11.
44. Mongy NN El, Hilal RF. How far is vitamin D implicated in cutaneous infections. *Clin Dermatol* (Internet). 2021 Oct (cited 2022 Jan 26); Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893391/>
45. Coelho L, Cardoso SW, Luz PM, et al. Vitamin D3 supplementation in HIV infection: effectiveness and associations with antiretroviral therapy. *Nutr J* (Internet). 2015 Dec 1 (cited 2021 May 9);14 (1):1–9.
46. Egawa K, Ono T. Topical vitamin D3 derivatives for recalcitrant warts in three immunocompromised patients. *Br J Dermatol* (Internet). 2004 Feb (cited 2022 Jan 26);150 (2):374–6.
47. Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D3 derivative (maxacalcitol, 1 α , 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 patients. *J Dermatol* (Internet). 2007 Apr 1 (cited 2022 Jan 26);34 (4):264–6.
48. Wright TC, Richart RM. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecol Oncol* (Internet). 1990 May 1 (cited 2022 Jan 27);37 (2):151–64.
49. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* (Internet). 2009 (cited 2022 Jan 27);10 (4):321–2.
50. El Mongy NN, Hilal RF, Badr AM, Alraawi SA. Serum Vitamin D level in patients with viral warts. *J Egypt Women's Dermatologic Soc* (Internet). 2018 Sep 1 (cited 2022 Jan 26);15 (3):133–8.



51. Mertoğlu C, Naykı Ü, Naykı C, Günay M. The relationship between vitamin D And human papilloma virus infection. *J Clin Anal Med (Internet)*. 2017 Nov 1 (cited 2022 Jan 27);8 (6):538–40.
52. Kumar A, Singh MP, Kumar RS, Ratho RK. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25 dihydroxyvitamin D3 as an antiviral and immunomodulator against herpes simplex virus-1 infection in HeLa cells. *Viral Immunol (Internet)*. 2018 Oct 1 (cited 2022 Jan 27);31 (8):589–93.
53. Chao C Ter, Lee SY, Yang WS, et al. Serum vitamin D levels are positively associated with varicella zoster immunity in chronic dialysis patients. *Sci Rep (Internet)*. 2014 (cited 2022 Jan 27);4.
54. Bartley J. Post herpetic neuralgia, schwann cell activation and vitamin D. *Med Hypotheses (Internet)*. 2009 Dec (cited 2022 Jan 27);73 (6):927–9.
55. Chabas JF, Stephan D, Marqueste T, et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Improves Myelination and Recovery after Nerve Injury. *PLoS One (Internet)*. 2013 May 31 (cited 2022 Jan 27);8 (5):e65034.
56. S. KR, G. SH. Serum vitamin D3 deficiency among cases with extensive tinea corporis infection. *Int J Res Dermatology (Internet)*. 2020 Oct 22 (cited 2022 Jan 27);6 (6):729–32.
57. Bouzid D, Merzouki S, Bachiri M. Vitamin D3 a new drug against *Candida albicans*. *J Mycol Med*. 2017;27 (1):79–82.
58. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-De-León LA. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep (Internet)*. 2012 Mar (cited 2021 May 9);6 (1):23–34.
59. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem (Internet). Vol. 20, *Clinical Microbiology Reviews*. *Clin Microbiol Rev*; 2007 (cited 2021 May 9): 133–63.
60. Hobson RP. The global epidemiology of invasive *Candida* infections - Is the tide turning? (Internet). Vol. 55, *Journal of Hospital Infection*. *J Hosp Infect*; 2003 (cited 2021 May 9): 159–68.
61. Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity (Internet). Vol. 29, *Molecular Aspects of Medicine*. NIH Public Access; 2008 (cited 2021 Jun 2). p. 369–75.
62. Rusyati LM, Adiguna MS, Wiraguna AAGP. Correlation of serum Vitamin D receptor level with bacterial index in multibacillary leprosy patients at Sanglah General Hospital, Bali-Indonesia. *Biomed Pharmacol J*. 2019 Mar 1;12 (1):469–72.
63. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanita (Internet)*. 2012 (cited 2022 Jan 27);48 (3):319–27.

BÖLÜM 41



ORAL MUKOZA HASTALIKLARI VE D VİTAMİNİ

Ali İhsan GÜLEÇ¹

GİRİŞ

D vitamini; yağda eriyen sekosteroidler ailesinden olan, genelde vitamin olarak sınıflandırılan, ancak temelde hormon benzeri etkiler gösteren bir organik maddedir. Öncelikli fonksiyonu kalsiyum- fosfat dengesini düzenlemek ve kemik dokusu metabolizmasını ayarlamaktır (1,2). Bunlara ilaveten; yaşlanma sürecinde, karsinogenezde, karbonhidrat metabolizmasında, immünitede ve çeşitli enfeksiyonlarda çok önemli ve kritik roller oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3-5).

Vücuttaki D vitamininin temel kaynağı derideki 7-dehidrokolesterol ile diyetle alınan kolekalsiferol ve ergokalsiferoldür (5). Epidermisteki 7-dehidrokolesterol bazal tabakadaki keratinositlerde, spinöz tabakada ve dermisteki fibroblastlarda bulunur. 280-320 nm dalga boyundaki UVB aracılığı ile foto-i-zomerizasyona uğrar ve önce pro-kolekalsiferole, sonrasında da ısı aracılı bir

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., sambili2012@yahoo.com, ORCID id: 0000-0001-6711-7535



SONUÇ

Literatürdeki çalışmalar; oral mukozanın dermatolojik oto-immün, enfektif, pre-kanseröz ve neoplastik hastalıklarının hem etiyopatogenezinde, hem de tedavisinde D vitamininin yerini, önemini ve faydasını göstermektedir. Birbirleriyle çelişen ya da henüz tam olarak aydınlatılmamış noktaları gösteren araştırmalar varsa da, özellikle D vitamini eksikliğinin bu hastalıkların oluşumundaki rolünü vurgulayan ve tedavilerindeki ümit vaat eden yerine işaret eden çalışmalar son yıllarda hızla artmaktadır.

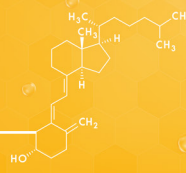
KAYNAKLAR

1. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Moi Biol.* 2006; 92:4-8.
2. Hewison M. Vitamin D and immune function : an overview. *Proc Nutr Soc.* 2012;71:50-61.
3. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the “ sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.*2012; 3 (2) : 118-26
4. Slebioda Z, Szponar E, Dorocka-Bobkowska B. Vitamin D and its relevance in the etiopathogenesis of oral cavity diseases. *Arch Immunol Ther Exp.* 2016; 64 (5) : 384-97.
5. Piotrowska A, Wierzbička J, Zmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol .* 2016; 63 (1): 17-29.
6. Navarro- Trivino FJ, Arias- Santiago S, Gilaberte- Calzada Y. Vitamin D and skin: a review for dermatologists. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed.).* 2019; 110 (4): 267-72.
7. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: areview. *J Adv Res.* 2015; 6 (6) : 793-804.
8. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F. Vitamin D, neuro- immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34: 265-77.
9. Ryan JW, Anderson PH, Morris HA. Pleiotropic activities of vitamin D receptors- adequate activation for multipl health outcomes. *Clin Biochem Rev.* 2015; 36:53-61.
10. Wang Qi, Zhang W, Li H et al. Effects of 25- hydroxyvitamin D3 on cathelicidine production and antibacterial function of human oral keratinocytes. *Cellular Immunol.* 2013; 283: 45-50.
11. Krawiecka E, Slebioda Z, Szponar E et al. Vitamin D status in recurrent aphthous stomatitis. *Adv Dermatol Allergol.* 2017; 34 (6): 612-7.
12. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.* 2000; 18 (5) : 569-78.
13. Nalbantoğlu B, Nalbantoğlu A. Vitamin D levels in children with recurrent aphthous stomatitis. *Ear Nose Throat Jour.* 2020; 99 (7) : 275-80.
14. Khabbazi A, Ghorbanhaghio A, Fanoood F et al. A comperative study of vitamin D serum levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Egypt Rheumatol.* 2015; 37:133-7.
15. Sistig S, Cecik – arambasin A, Rabatic S et al. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30: 275-80.
16. Karatay S, Yıldırım K, Karakuzu A et al. Vitamin D status in patients with Behcet’s disease. *Clinics (San paulo).* 66: 721-30.
17. Do JE, Kwon SY, Park S et al. Effects of vitamin D on expression of Toll- like receptors of monocytes from patients with behcet’s disease. *Rheumatology.* 2008; 47: 84-8.



18. Stagi S, Bertini F, Rigonte D et al. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Int J Ped Otorhinol*. 2014; 78: 964-8.
19. Baldini C, Sedie AD, Luciano N et al. Vitamin D in “early” primary sjögren sendrome. *Rheumatol Int*. 2014; 34:1159-64.
20. Moravvej H, Mozaferi N, Younespour S. Serum 25-hydroxy vitamin D level in patients with pemfigus and its association with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 2016; 41:142-7.
21. El-komy MHM, Samir N, Shaker OG. Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus. *J Euro Acad Dermatol Venerol* . 2014; 28: 859-63.
22. Zarei M, Javenbakht MH, Chams-Davatchi C et al. Evaluation of vitamin d status in newly diagnosed pemfigus vulgaris patients. *Iranian J Publ Health*. 2014; 43: 1544-9.
23. Grimm M, Cetindes M, Biegner T et al. Serum vitamin D levels of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and exprssion of vitamin D receptors in oral precancerous lesions and OSCC. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 20: 188- 95.
24. Anand A, Singh S, Sonkar AA et al. Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of live in advanced cancer treatment. *Contemp Oncol*. 2017;21:145-51.
25. Aksu Arıca D, Baykal Selçuk L, Örem A et al. Evaluation of serum vitamin D levels in patients with lichen planus. *Turk Arch Dermatol Venereol*. 2020;54:138-42.
26. Nazeer J, Singh S, Jayam C et al. Assesment og role of vitamin D in the treatment of oral lichen planus. *J Comp Dent Prac* . 20020;21:390-5.
27. Yarma RB, Valappila NJ, Pai A. Oral lichen planus. *Int J Sci . St*. 2014; 2: 230-2.
28. Du J, Li R, Yu F et al. Experimental study on 1,25 (OH)2D 3 amelioration of lichen planus through regulating NF- kappa B signaling pathway. *Oral Dis*. 2017;23:770-8.
29. Shen H, Liu Q, Huang P et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms are associated with oral lichen planus susceptibility in chinise han popuiation. *BMC Oral health* . 2020;20:26. Open access.
30. Gupta A, Mohan RPS, Kamarthi N et al. Serum vitamin D level in oral lichen planus patients of north india- a case control study. *J Dermatol Res Ther*. 2017. Open access.

BÖLÜM 42



TIRNAK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARINDA D VİTAMİNİ

Hülya CENK¹

GİRİŞ

Tırnak ünitesi; tırnak matriksi, tırnak yatağı, hiponışyum, proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarından oluşan, yaşam boyu mitotik aktivite gösteren dinamik bir yapıdır (1-3). Tırnak matriksi içindeki germinatif epiteldeki keratinositler farklılaşarak tırnak plağını oluşturmaktadır (1, 2, 4). Kompakt keratinize epitelial hücrelerden oluşan tırnak plağı, tırnak matriksinin kalıcı ürünüdür. Tırnak plağı; tırnak yatağı ve matriksinin üzerini kapatarak (5), distal falanksı korumakla birlikte (6), algılayıcı fonksiyonlara, küçük nesnelere kavranmasına, ısı regülasyonuna, elin estetik görünümüne, kaşıma fonksiyonuna ve yürürken parmak pulpasına karşı basınç uygulanmasına, katkıda bulunmaktadır (6-9).

D vitamini, keratinositler üzerindeki etkileri ve immünmodülatör etkisi ile tırnak sağlığında ve hastalıklarında rol oynayabilmektedir. Kitabın bu bölümünde tırnak sağlığı ve hastalıklarında D vitamininin rolünden bahsedilecektir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., hulya86@msn.com, ORCID ID: 0000-0003-4871-6342



tırnak sağlığı için de önemli bir vitamindir. D vitamini tedavisi tırnak hastalıkları içinde en çok psoriatik tırnakta çalışılmıştır, zamanla yeni çalışmalarla, diğer tırnak hastalıklarının tedavisinde yer alıp alamayacağı keşfedilmeye açık bir alan gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rich P. Nail surgery. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds.), *Dermatology*, 2nd ed. 2006: 2260. Mosby, New York.
2. Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. *Dermatol Clin*. 2006;24:291.
3. Geyer AS, Onumah N, Uyttendaele H, Scher RK. Modulation of linear nail growth to treat diseases of the nail. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50 (2):229-34.
4. Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. In Richert B, Di Chiacchio N, Haneke E (Eds), *Nail Surgery* 2011: 1. Informa Healthcare.
5. de Berker DA, André J, Baran R. Nail biology and nail science. *Int J Cosmet Sci*. 2007;29 (4):241-75.
6. Wang, Etienne; de Berker, David; Christiano, Angela M. Biology of Hair and Nails. In Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (Eds.), *Dermatology* 4th ed. 2018: 1144-61. Elsevier, China.
7. Zook EG. Anatomy and physiology of the perionychium. *Hand Clin*. 2002;18 (4):553-9.
8. Rich P, Scher RK. Nail anatomy and basic science. In: An Atlas of Diseases of the Nail, Parthenon Publishing, New York 2003: 7.
9. Piraccini B.M. Nail Disorders Due to Dermatological Diseases. In *Nail Disorders* Springer, Milano. 1th ed.2014: 75-93. Springer, London https://doi.org/10.1007/978-88-470-5304-5_7
10. Parashar B, Yadav V, Maurya B, Sharma L. Natural therapy of fungal nail disease: review. *Pharma Innovation*. 2012;1 (4):46-60.
11. Seshadri D, De D. Nails in nutritional deficiencies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78 (3):237-41.
12. Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clin Dermatol*. 2010;28 (4):420-5.
13. Yost JM. Nail reactions to antibiotics, antimalarials, and other medications. In Rubin AI, Jellinek NJ, Daniel CR, Scher RK (Eds.), *Scher and Daniel's nails: Diagnosis, Surgery, Therapy* 4th ed. 2018: 453-91. Springer Nature, Cham, Switzerland.
14. Yesil Y, Kuyumcu ME, Ozturk ZA, et al. The relationship between metabolic bone diseases and fingernail calcium levels in the elderly. *Eur. Geriatr. Med*. 2012;3:341-4.
15. Aşkın Ö, Üstünbaş Uzunçakmak TK, Neval A, Yalçın T. Vitamin deficiencies/hypervitaminosis and the skin. *Clin Dermatol*. 2021, <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.010>
16. Iizuka H. Psoriasis. In Krieg T, Bickers DR, Miyachi Y (Eds.), *Therapy of Skin Diseases: A worldwide perspective on therapeutic approaches and their molecular basis* 1th ed. 2010: 194-205. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
17. Singal A, Kayarkatte MN. Trachyonychia. In Singal A, Neema S, Kumar P, (Eds.), *Nail Disorders: A Comprehensive Approach* 1st ed. 2019: 221-8. CRC Press. /Taylor & Francis, New York, NY.
18. Abdo HM. Marvelous Response of Severe Onychotillomania to Treatment with Local Steroid Injection plus Topical Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate Combination. *Skin Appendage Disord*. 2020;6 (3):158-61.



19. Jakhar D, Kaur I, Misri R. Intralesional vitamin D3 in periungual warts. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80 (5):e111-e112.
20. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19 (2):223-35.
21. Haderler E, Mosca M, Hong J, et al. Nail Psoriasis: A Review of Effective Therapies and Recommendations for Management. *Dermatol Ther*. 2021;11 (3):799-831.
22. Shehadeh W, Matz H, Ellenbogen E, et al. Pulse-Dye Laser Followed by Betamethasone-Calciipotriol and Fractional Ablative CO₂-Laser-Assisted Delivery for Nail Psoriasis. *Dermatol Surg*. 2021;47 (4):e111-e116.
23. Sarma N. Evidence and Suggested Therapeutic Approach in Psoriasis of Difficult-to-treat Areas: Palmoplantar Psoriasis, Nail Psoriasis, Scalp Psoriasis, and Intertriginous Psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2017;62 (2):113-22.
24. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel CR 3rd, et al. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: A dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81 (1):228-40.
25. Fogh K, Kragballe K. Recent developments in vitamin D analogs. *Curr Pharm Des*. 2000 Jun;6 (9):961-72.
26. Fogh K, Kragballe K. New vitamin D analogs in psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 Jun;3 (2):199-204.
27. Márquez Balbás G, Sánchez Regaña M, Umbert Millet P. Tacalcitol ointment for the treatment of nail psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2009;20 (5):308-10.
28. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57 (1):1-27.
29. Petrow W. Calcipotriol: ein topisches Therapeutikum zur Behandlung der Nagelpsoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1994;21: 396-400.
30. Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up. *Arch Dermatol*. 2001;137:1027-32.
31. Rigopoulos D, Ioannides D, Prastitis N, Katsambas A. Nail psoriasis: a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm Venereol*. 2002;82 (2):140.
32. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, et al. Nail psoriasis: combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. *J Cutan Med Surg*. 2004;8 (2):122-5.
33. Zakeri M, Valikhani M, Mortazavi H, et al. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: a study of 24 cases. *Dermatol Online J*. 2005;11 (3):5-9.
34. Tzung TY, Chen CY, Yang CY, et al. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88 (3):279-80.
35. Rigopoulos D, Gregoriou S, Daniel Iii CR, et al. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology*. 2009;218 (4):338-41.
36. Tan ES, Oon HH. Effective treatment of severe nail psoriasis using topical calcipotriol with betamethasone dipropionate gel. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82 (3):345-7.
37. Saki N, Hosseinpoor S, Heiran A, et al. Comparing the Efficacy of Triamcinolone Acetonide Iontophoresis versus Topical Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate in Treating Nail Psoriasis: A Bilateral Controlled Clinical Trial. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:2637691.

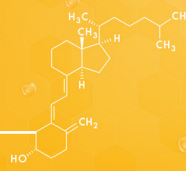


38. Gregoriou S, Sidiropoulou P, Tsimpidakis A, et al. Treatment of nail psoriasis with calcipotriol/betamethasone dipropionate foam versus pulse dye laser: an unblinded, intra-patient, left-to-right prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34 (9):e519-e520.
39. Usmani N, Wilson C. A case of nail psoriasis treated with topical calcitriol. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31 (5):712-3.
40. Kole L, Cantrell W, Elewski B. A randomized, double-blinded trial evaluating the efficacy and tolerability of vectical ointment (calcitriol 3 mcg/g ointment) when compared to betamethasone dipropionate ointment (64 mg/g) in patients with nail psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2014;13 (8):912-5.
41. Khare S, Trivedi T. Correlation between Vitamin-D and Calcium levels with severity of nail involvement in psoriasis: An observational study from Northern India. *Panacea J Med Sci.* 2020;10 (2):162-6.
42. Sotiriadis D, Patsatsi A, Sotiriou E, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau on toes successfully treated with a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate. *J Dermatolog Treat.* 2007;18 (5):315-8.
43. Piraccini BM, Fanti PA, Morelli R, Tosti A. Hallopeau's acrodermatitis continua of the nail apparatus: A clinical and pathological study of 20 patients. *Acta Derm Venerol.* 1994;74:65-7.
44. Piquero-Casals J, Fonseca de Mello AP, Dal Coletto C, et al. Using oral tetracycline and topical betamethasone valerate to treat acrodermatitis continua of hallopeau. *Cutis.* 2002;70:106-8.
45. Chowdhury MM, Motley RJ. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with oral propylthiouracil and methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:657-60.
46. Harland CC, Kilby PE, Dalziel KL. Acrodermatitis continua responding to cyclosporin therapy. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:376-8.
47. Behrens S, von Kobyletzki G, Hoffmann K, et al. PUVA-bath photochemotherapy in Hallopeau's acrodermatitis continua suppurativa. *Hautarzt.* 1997;48: 824-7.
48. Tsuji T, Nishimura M. Topically administered fluorouracil in acrodermatitis continua of Hallopeau. *Arch Dermatol.* 1991;127:27-8.
49. Kuijpers AL, van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PC. Acrodermatitis continua of Hallopeau: Response to combined treatment with acitretin and calcipotriol ointment. *Dermatology.* 1996;192:357-9.
50. Wilsman-Theis D, Hagemann T, Dederer H, et al. Successful treatment of acrodermatitis continua suppurativa with topical tacrolimus 0.1% ointment. *Br J Dermatol.* 2004;150:1194-7.
51. Piraccini BM, Tosti A, Iorizzo M, Misciali C. Pustular psoriasis of the nails: treatment and long-term follow-up of 46 patients. *Br J Dermatol.* 2001;144 (5):1000-5.
52. Brill TJ, Elshorst-Schmidt T, Valesky EM et al. Successful treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with sequential combination of calcipotriol and tacrolimus ointments. *Dermatology.* 2005;211 (4):351-5.
53. Brunasso AM, Lo Scocco G, Massone C. Recalcitrant acrodermatitis continua of hallopeau treated with calcitriol and tacrolimus 0.1% topical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22 (10):1272-3.
54. Gordon KA, Vega JM, Tosti A. Trachyonychia: a comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:640-5.



55. Sakata S, Howard A, Tosti A, Sinclair R. Follow up of 12 patients with trachyonychia. *Australas J Dermatol.* 2006;47:166-168.
56. Park JM, Cho HH, Kim WJ, et al. Efficacy and Safety of Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate Ointment for the Treatment of Trachyonychia: An Open-Label Study. *Ann Dermatol.* 2015;27 (4):371-5.
57. Schissel DJ, Elston DM. Topical 5-fluorouracil treatment for psoriatic trachyonychia. *Cutis.* 1998;62:27-8.
58. Halkier-Sørensen L, Cramers M, Kragballe K. Twenty-nail dystrophy treated with topical PUVA. *Acta Derm Venereol.* 1990;70:510-1.
59. Khoo BP, Giam YC. A pilot study on the role of intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of pitted nails in children. *Singapore Med J.* 2000;41:66-8.
60. Brazzelli V, Martinoli S, Prestinari F, Borroni G. An impressive therapeutic result of nail psoriasis to acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:229-30.
61. Piérard GE, Piérard-Franchimont C. Dynamics of psoriatic trachyonychia during low-dose cyclosporin A treatment: a pilot study on onychochronobiology using optical profilometry. *Dermatology.* 1996;192:116-9.
62. Pawar M. Onychodystrophy due to porokeratosis of Mibelli: a rare association. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017;26 (2):51-2 .
63. Kohara Y, Takeo T, Oshima Y, et al. Linear porokeratosis with nail dystrophy. *Eur J Dermatol.* 2011;21 (4):625-6.
64. Chen HH, Liao YH. Onychodystrophy in congenital linear porokeratosis. *Br J Dermatol.* 2002;147 (6):1272-3.
65. Kono M, Yokoyama N, Ogawa Y, et al. Unilateral generalized linear porokeratosis with nail dystrophy. *J Dermatol.* 2016;43 (3):286-7
66. Aktaş H, Ergin C, Demir B, Ekiz Ö. Intralesional Vitamin D Injection May Be an Effective Treatment Option for Warts. *J Cutan Med Surg.* 2016;20 (2):118-22.
67. Muse ME, Stiff KM, Glines KR, et al. A review of intralesional wart therapy. *Dermatol Online J.* 2020;26 (3):13030/qt3md9z8gj.
68. Egawa K, Ono T. Topical vitamin D3 derivatives for recalcitrant warts in three immunocompromised patients. *Br J Dermatol.* 2004;150 (2):374-6.
69. Elmas ÖF, Atasoy M, Akdeniz N, Özyurt K. A recalcitrant case of facial verruca plana successfully treated with topical calcipotriol alone. *Dermatol Ther.* 2020;33 (4):e13664.
70. Labandeira J, Vázquez-Blanco M, Paredes C, et al. Efficacy of topical calcipotriol in the treatment of a giant viral wart. *Pediatr Dermatol.* 2005;22 (4):375-6.
71. Kareem IMA, Ibrahim IM, Mohammed SFF, Ahmed AA. Effectiveness of intralesional vitamin D3 injection in the treatment of common warts: single-blinded placebo-controlled study. *Dermatol Ther.* 2019;32 (3):e12882.
72. Sidiropoulou P, Sgouros D, Theodoropoulos K, et al. Onychotillomania: A Chameleon-Like Disorder: Case Report and Review of Literature. *Skin Appendage Disord.* 2019;5 (2):104-7.

BÖLÜM 43



ALOPESİLER VE D VİTAMİNİ

Munise DAYE¹

Saç dökülmesinin yaygınlığı ve hastaların yaşam kalitesine olan etkisi düşünüldüğünde saç dökülmelerinin tedavisi klinik dermatolojide önemlidir (1). Sağlıklı kadın ve erkeklerin saçlı derisinde 80.000-120.000 canlı terminal kıl bulunmaktadır. Saç, kıl folikülünde sentezlenen keratinden oluşmaktadır. Bütün saç folikülleri tekrarlayan büyüme ve dinlenme döngüsüne girmektedir. Anajen faz 2-6 yıl sürer ve büyüme hızı günde 0,3 mm veya ayda 1 cm' dir. Ulaşılabilir maksimum saç uzunluğu anajen saç uzunluğuna bağlıdır. Bu evreyi kısa bir geçiş aşaması izledikten sonra (katajen) 2-4 ay süren telojen faza geçerek sonunda saç dökülmektedir. Normalde saçlı derideki 100.000 saç birbirinden bağımsız olarak uzamaktadır. İntrinsik veya ekstrensik faktörler saç foliküllerinin anajen fazdan telojen faza erken geçişini tetikleyerek saç köklerini senkronize edebilmekte ve bu da 2-4 ay sonra farkedilen saç dökülmesine neden olmaktadır. Bu faktörler hormonlar, büyüme faktörleri, ilaçlar ve mevsimdir (2). Öykü ve fiziksel inceleme ile saç dökülme etyolojisi saptanabilmektedir. Öyküde saç dökülme-

¹ Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., dr_munise@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6614-1821



SONUÇ

Bütün bu çalışmalar ışığında saç dökümlerinde vitamin ve mineral değerlerinin gözden geçirilmesi önemlidir. Çalışmalar özellikle vitamin D seviyelerinin en sık karşılaşılan alopesi areata, telogen effluvium, androjenik alopesi olgularında çoğunlukla düşük saptamış ve replasmanın faydalı olabileceğini önermiştir. Replasman için yukarıda da belirtildiği üzere olgu bazında veya az sayıda çalışma bulunmaktadır. Prospektif kontrollü replasmanın efektif dozları ve etyopatogenetik nedenlerin araştırıldığı geniş olgulu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Topikal form vitamin D etkinliği ile ilgili çalışmalarda ise hem tek başına etkinlik hem de kombinasyonlarla etkinlik olduğu bildirilmektedir. Ayrıca remisyonda kalma süresini arttırabileceği yönünde veriler bulunmaktadır ve güvenle kullanılabilirliğini göstermektedir. Saç dökümlerinde vitamin D seviyelerinin immunregülasyonun sağlanmasına da faydası olacağından sadece eksiklik açısından replasman düşünülmemeli, bu etyopatogenetik mekanizmaların devamlılığı içinde iyilik sağlaması nedeniyle de düşünülmalıdır. Skarla giden saç dökümlerinde vitamin D'nin rolü sınırlı olmakla birlikte o grup hastalıklarda da vitamin D seviyelerinin düşük olabileceğinin emareleri bulunmakla birlikte hem sistemik hem topikal kullanım için ve vitamin D ilişkisinin ortaya konması için geniş olgu çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss:A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019; 9:51–70.
2. Wolff H, Fischer TW, Blume-Peytavi U. The Diagnosis and Treatment of Hair and Scalp Diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113 (21):377-86.
3. Springer K, Brown M, Stulberg DL. Common hair loss disorders. *Am Fam Physician*. 2003;68 (1):93-102.
4. Mostafa WZ, Hegazy R.A. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J. Adv. Res*.2015; 6: 793–804.
5. Veldurthy V, Wei R. L., Dhawan P., Jeon Y.H. et al. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res*. 2016; 4:16041.
6. Rosen Y, Daich J, Soliman I, et al. Vitamin D and autoimmunity. *Scand. J.Rheumatol*. 2016;45: 439–47.
7. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand. J.Immunol*. 1993;38:535–40.
8. Gerkowicz A, Chyl-Surdacka K, Krasowska D, et al. The role of vitamin D in non-scarring alopecia. *Int J Mol Sci* 2017; 18:2653.

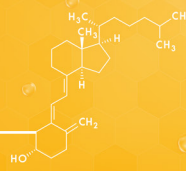


9. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19:223–35.
10. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1678–88.
11. Demay MB, MacDonald PN, Skorija K, et al. Role of the vitamin D receptor in hair follicle biology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103: 344–6.
12. Bikle DD, Elalieh H, Chang S, et al. Development and progression of alopecia in the vitamin D receptor null mouse. *J Cell. Physiol.* 2006; 207: 340–53.
13. Mady LJ, Ajibade DV, Hsiao C, et al. The Transient Role for Calcium and Vitamin D during the Developmental Hair Follicle Cycle. *J. Investig. Dermatol.* 2016;136:1337–45.
14. Pratt CH, King LE, Messenger AG, et al. Alopecia areata. *Nature reviews. Disease primers.*2017; 3: 17011.
15. Thompson JM, Mirza MA, Park MK, et al. The role of micronutrients in alopecia areata: A Review *Am J Clin Dermatol.* 2017 ; 18 (5): 663–79.
16. Trüeb RM, Gavazzoni MFRGD. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clinic Rev Allerg Immunol.* Doi 10.1007/s12016-017-8620-9
17. Lin X, Meng X, Song Z. Vitamin D and alopecia areata: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Am J Transl Res.* 2019;11 (9):5285-300.
18. Crowley EL, Fine SC, Katipunan KK, Gooderham MJ. The use of janus kinase inhibitors in alopecia areata: a review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2019; 23: 289-97.
19. Zhang P, Zhang W, Zhang D, et al. 25-Hydroxyvitamin D (3) -enhanced PTPN2 positively regulates periodontal inflammation through the JAK/STAT pathway in human oral keratinocytes and a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Res* 2018; 53: 467-477.
20. Jin B, Sun T, Yu XH, et al. The effects of TLR activation on T-cell development and differentiation. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 836485.
21. Lee S, Kim BJ, Lee CH, Lee WS. Increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: a systematic review and metaanalysis *JEADV.* 2018;32: 1214–21.
22. Daroach M, Narang T, Saikia UN, et al. Correlation of vitamin D and vitamin D receptor expression in patients with alopecia areata: a clinical paradigm. *Int J Dermatol* 2017;1-6.
23. Narang T, Daroach M, Kumaran MS. Efficacy and safety of topical calcipotriol in management of alopecia areata: A pilot study. *Dermatol Ther.* 2017;30 (3). doi: 10.1111/dth.12464.
24. Kim DH, Lee JW, Kim IS, et al. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. *Ann Dermatol.* 2012;24 (3):341-4. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.341.
25. Çerman AA, Solak SS, Altunay İ, Küçükünal NA. Topical calcipotriol therapy for mild-to-moderate alopecia areata: A retrospective study. *J Drugs Dermatol.* 2015;14 (6):616-20.
26. Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M et al. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J.*2014; 16 (6):367–70.
27. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E et al. Alopecia areata update (Part 1). Clinical picture, histopathology and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:177–88.
28. El Taieb MA, Hegazy EM, Ibrahim HM et al. Topical calcipotriol vs narrowband ultraviolet B in treatment of alopecia areata: a randomized-controlled trial. *Arch Dermatol Res.* 2019;311 (8):629-36.
29. Molinelli E, Campanati A, Brisigotti V et al. Efficacy and Safety of Topical Calcipotriol 0.005% Versus Topical Clobetasol 0.05% in the Management of Alopecia Areata: An Intrasubject Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10 (3):515-21.



30. Alam M, Amin SS, Adil M et al. Comparative Study of Efficacy of Topical Mometasone with Calcipotriol versus Mometasone Alone in the Treatment of Alopecia Areata. *Int J Trichology*. 2019 ;11 (3):123-7.
31. Krueger L, Peterson E, Shapiro J, Lo Sicco K. Case report of novel combination of anthralin and calcipotriene leading to trichologic response in alopecia areata. *JAAD Case Rep*. 2019;1;5 (3):258-60.
32. Wat H, Dytoc M. Off-label uses of topical vitamin D in dermatology: a systematic review. *J Cutan Med Surg*. 2014;18 (2):91-108.
33. Malkud S. Telogen Effluvium: A Review. *J. Clin. Diagn. Res*. 2015; 9.
34. Lim Y, Kim SY, Kim HM, et al. Potential relationship between the canonical Wnt signalling pathway and expression of the vitamin D receptor in alopecia. *Clin. Exp. Dermatol*. 2014; 39: 368-75.
35. Cheung EJ, Sink JR, English Iii JC. Vitamin and mineral deficiencies in patients with telogen effluvium: A Retrospective cross-sectional study. *J Drugs Dermatol*. 2016; 1;15 (10):1235-7.
36. Rasheed H., Mahgoub D., Hegazy R. et al. Serum ferritin and vitamin D in female hair loss: Do they play a role? *Skin Pharmacol. Physiol*. 2013; 26: 101-7.
37. Nayak K, Garg A, Mithra P, Manjrekar P. Serum vitamin D₃ levels and diffuse hair fall among the student population in South India: A Case-Control Study. *Int J Trichology*. 2016;8 (4):160-4.
38. Tamer F, Yuksel ME, Karabag Y. Serum ferritin and vitamin D levels should be evaluated in patients with diffuse hair loss prior to treatment. *Adv Dermatol Allergol* 2020; XXXVII (3): 407-11
39. Karadag AS; Ertugrul DT, Tural E, Akin KO. The role of anemia and vitamin D levels in acute and chronic telogen effluvium. *Turk. J. Med. Sci*. 2011; 41: 827-33.
40. Mysore V, Parthasaradhi A, Kharkar RD et al. Expert consensus on the management of Telogen Effluvium in India. *Int J Trichology*. 2019;11 (3):107-12.
41. Sattar F, Almas U, Ibrahim NA. et al. Efficacy of Oral Vitamin D₃ Therapy in Patients Suffering from Diffuse Hair Loss (Telogen Effluvium). *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2021;67 (1):68-71.
42. Sanke S, Samudrala S, Yadav A, et al. Study of serum vitamin D levels in men with premature androgenetic alopecia. *Int J Dermatol*. 2020;59 (9):1113-16.
43. Fawzi MM, Mahmoud SB, Ahmed SF, Shaker OG. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15 (4):318-23.
44. Nashold FE, Spach KM, Spanier JA, Hayes CE. Estrogen controls vitamin D₃-mediated resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling vitamin D₃ metabolism and receptor expression. *J. Immunol*. 2009;183: 3672-8.
45. Zhao J, Sheng Y, Dai C et al. Serum 25 hydroxyvitamin D levels in alopecia areata, female pattern hair loss, and male androgenetic alopecia in a Chinese population. *J Cosmet Dermatol*. 2020 ;19 (11):3115-21.
46. Hoot J, Sadeghpour M, English JC 3rd. Nonscarring alopecia associated with vitamin D deficiency. *Cutis*. 2018;102 (1):53-5.
47. Conic RRZ, Piliang M, Bergfeld W, Atanaskova-Mesinkovska N. Vitamin D status in scarring and non-scarring alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2018;21:S0190-9622 (18)30631-5.

BÖLÜM 44



HİRSUTİZM VE D VİTAMİNİ

Efşan GÜRBÜZ YONTAR¹

GİRİŞ

Üreme çağındaki kadınların %5-25'ini etkileyen hirsutizm sadece kozmetik bir problem olarak algılanmaması gereken, tedavi edilmediği durumlarda altta yatan olası organik patolojilerin neden olabileceği fizyolojik morbiditeler dışında psikojenik problemlerin de gözlenebileceği önemli bir klinik tablodur. Bu derlemede hirsutizm kliniği, tanısı ve tedavisiyle ilgili genel bilgiler verildikten sonra obezite, kardiyovasküler hastalıklar, hipogonadizm, polikistik over sendromu (PKOS), infertilite gibi birçok klinik tablo ile ilişkilendirilen D vitaminin (1-5), hirsutizm etiyoopatogenezi ve tedavisindeki rolünün detaylı bir şekilde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

¹ Uzm. Dr., Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı, Serbest Hekim, dr.eyontar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1129-0803



KAYNAKLAR

1. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:575-82.
2. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, et al. Vitamin D, PCOS and androgens in men: A systematic review. *Endocr Connect.* 2018;7: R95-R113.
3. Pilz S, März W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3927-35.
4. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, et al. Serum vitamin D levels and hypogonadism in men. *Andrology* 2014;2:748-54.
5. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26:145-50.
6. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med.* 2005;353:2578-88.
7. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 2000;21:347-62.
8. Messenger A. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol.* 1993;101:4-9S.
9. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21:363-92.
10. Glintborg D, Andersen M. An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:281-96.
11. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *Am Fam Physician.* 2003;67:2565-72.
12. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91:456-88.
13. Hassa H, Mete Tanir H, Yildirim A, et al. The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril.* 2005;84:778-80.
14. Moayeri H. A prospective study of etiologies of hirsutism and screening for non classic congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency in 93 female adolescents. *Acta Medica Iranica.* 2000;38:238-9.
15. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
16. Somani N, Turvy D. Hirsutism: an evidence based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:247-66.
17. Loriaux DL. An Approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2957-68.
18. Liu K, Motan T, Claman P. No. 350- hirsutism: evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39:1054-68.
19. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-62.
20. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:167-76.
21. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3078-82.



22. Tekin O, Isik B, Avci Z, et al. Hirsutism: common clinical problem or index of serious disease? *MedGenMed*. 2004;6:56.
23. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1233-57.
24. Samojlik E, Kirschner MA, Silber D, et al. Elevated production and metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59:949-54.
25. Kirschner MA, Samojlik E, Silber D. A comparison of androgen production and clearance in hirsute and obese women. *J Steroid Biochem*. 1983;19:607-14.
26. Matteri RK, Stanczyk FZ, Gentschein EE, et al. Androgen sulfate and glucuronide conjugates in nonhirsute and hirsute women with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:1704-9.
27. O'Driscoll JB, Mamtara H, Higginson J et al. A prospective study of the prevalence of clearcut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol*. 1994;41:231-6.
28. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013;6:1-13.
29. Kim JJ, Choi YM, Chae SJ, Hwang KR, Yoon SH, Kim MJ, et al. Vitamin D deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2014;41:80-5.
30. Bonakdaran S, Khorasani ZM, Davachi B, Khorasani JM. The effects of calcitriol on improvement of insulin resistance, ovulation and comparison with metformin therapy in PCOS patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2012;10:465-72.
31. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod*. 2013;28:777-84.
32. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2100-4.
33. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347-63.
34. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:618-37.
35. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Cur Obstet Gynecol*. 2005;15:174-82.
36. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:343:50.
37. Li HW, Breerton RE, Anderson RA, et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2011;60:1475-81.
38. Khan SH, Manzoor R, Shahid R, et al. Comparison of Vitamin D Status for Hirsutism, Biochemical Hyperandrogenism, Glycemia and Dyslipidemia among Subjects with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *J Womens Health*. 2019; Issues Care 8:4.
39. Khan H, Kunutsor S, Franco O, et al. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013;72:89-97.

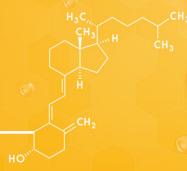


40. Song Y, Wang L, Pittas A, et al. Blood 25-hydroxy vitamin d levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36:1422-8.
41. Krul-Poel Y, Snackey C, Louwers Y, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:853-65.
42. Pittas A, Lau J, Hu F, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2017-29.
43. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
44. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:741-9.
45. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013;6:1-13.
46. Al-Bayyari N, Al-Domi H, Zayed F, et al. Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: A randomized placebo controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2021;40:870-8.
47. Wehr E, Moller R, Horejsi R, et al. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121:262-9.
48. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2011;60:1475-81.
49. Lerchbaum E, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Surrogate Markers of Fertility in PCOS Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13:547.
50. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114:577-83.
51. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280:559-63.
52. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:234-8.
53. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:757-63.
54. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48:142-7.
55. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, et al. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors, hormones, and liver markers in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*. 2019;11:188.



56. Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, et al. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:215-25.
57. Barrea L, Frias-Toral E, Pugliese G, et al. Vitamin D in obesity and obesity-related diseases: An overview. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2021;46:177-92.
58. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, et al. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1990;335:431-3.
59. Lanzone A, Villa P, Fulghesu AM, et al. The growth hormone response to growth hormone-releasing hormone is blunted in polycystic ovary syndrome: relationship with obesity and hyperinsulinaemia. *Hum Reprod.* 1995;10:1653-7.
60. Dagogo-Jack S, al Ali N, Qurttom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2821-5.
61. Yuksel O, Dokmetas HS, Topcu S, et al. Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Bone Miner Metab.* 2001;19:257-62.
62. Dixon JE, Rodin A, Murby B, et al. Bone mass in hirsute women with androgen excess. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30:271-7.
63. Good C, Tulchinsky M, Mauger D, et al. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72:21-5.
64. Gregoriou O, Kouskouni E, Bakas P et al. Bone mineral density in women with idiopathic hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:364-8.
65. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:1255-60.
66. Adami S, Zamberlan N, Castello R, et al. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 1998;48:169-73.
67. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Hermann AP. Higher bone mineral density in Caucasian, hirsute patients of reproductive age. Positive correlation of testosterone levels with bone mineral density in hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:683-91.
68. Noyan V, Yucl A, Sagsoz N. The association of bone mineral density with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115:200-5.
69. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-9.
70. Firouzabadi R, Aflatoonian A, Modarresi S, et al. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18:85-8.

BÖLÜM 45



SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD KULLANIMINDA D VİTAMİNİ DESTEĞİ

Selma KORKMAZ¹

GİRİŞ

Kortikosteroidler (KS) 1940'lardan bu zamana kadar çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde oldukça yaygın kullanılan etkili tedavi yöntemlerinden biridir. KS'ler adrenal korteksten üretilen doğal steroid yapıdaki hormonların sentetik analoglarıdır. Bunların glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid etkileri bulunmaktadır. Mineralokortikoidler, renal tübüller üzerinden elektrolit ve su dengesini düzenlerken, glukokortikosteroidler öncelikli olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde yer alırlar. Glukokortikoidler, adrenal yetmezlik tedavisinde fizyolojik dozlarda kullanılırken çeşitli dermatolojik, oftalmolojik, romatolojik, pulmoner, hematolojik ve gastrointestinal hastalıkların tedavisinde suprafizyolojik dozlarda kullanılırlar. Bu ilaçlar antiinflamatuvar, immunsupresif, antiproliferatif ve vazokonstriktör etkilere sahiptir. Dermatolojik alanda; özellikle otoimmün büllöz hastalıklar, alopesiler, allerjik egzematöz kontakt dermatit ve ürtiker gibi pek çok hastalığın tedavisinde sistemik, topikal ve intralezyonel gibi yollarla kullanılmaktadır (1-3).

¹ Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD., selmakorkmaz@sdu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3877-3976



seçeneği olarak bisfosfonatları önermektedir. Ayrıca teriparatid, kalsitonin, raloksifen ve denosumab gibi diğer tedaviler de gerekli durumlarda önerilmektedir (1,2,36,39). Bu farmakolojik tedaviye ek olarak, yetişkinlerde KS kaynaklı osteoporoz için mevcut kılavuzlar sigarayı bırakma, alkol tüketimini azaltma, ağırlık taşıma ve güç oluşturma egzersizlerine katılım yaşam tarzı değişikliklerine ilaveten kalsiyum (1.200-1.500 mg/gün) ve D vitamini (800-1.000 U/gün) takviyesi gibi önleyici tedbirler önermektedirler (1,2).

SONUÇ

Sistemik kortikosteroidler çeşitli otoimmün ve inflamatuvar bozuklukları tedavi etmek için dermatolojinin yanı sıra diğer bölümlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların yararlarına rağmen, uzun süreli kullanımları potansiyel olarak ciddi yan etkilerle sonuçlanabilmektedir. Bu yan etkilerin çoğu, mevcut durumun yönetimi için gereken en düşük etkili doz da dahil olmak üzere dikkatli hasta izleme ve önleyici tedbirlerin uygulanması ile en aza indirilebilir. Hastalara sistemik kortikosteroid kullanımı ile ilişkili yan etkiler hakkında ayrıntılı bilgi verilmeli ve hastalar bu olayların riskini azaltmaya yardımcı olabilecek yaşam tarzı değişiklikleri hakkında bilgilendirilmelidir. KS kaynaklı osteoporoz, iyatrojenik sekonder osteoporozun en yaygın nedeni olduğundan 3 aydan fazla herhangi bir dozda KS alan tüm hastalara sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını desteklemeye ek olarak, kalsiyum (1.200-1.500 mg/gün) ve D vitamini (800-1.000 IU/gün) desteği önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Liu D, Ahmet A, Ward L, et.al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9 (1):30. Doi: 10.1186/1710-1492-9-30
2. Bayazit S, Engin B, Kutlubay Z, ve ark. Sistemik Steoridlerin Yan Etkileri ve Takibi. *Dermatoz* 2020;11 (1):1-6. Doi: 0.4274/dermatoz.galenos.2019.76486
3. İdil Ü. Sistemik kortikosteroidler. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V (Ed.). *Dermatoloji*. 3.basım.2008:2203-7. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
4. Da Silva JAP, Jacops JWG, Kirwn JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65 (3):285-93. Doi:10.1136/ard.2005.038638.
5. Shakya Shrestha S, Bhandari M, Shrestha R, et al. Study on Corticosteroids use Pattern in Dermatological Practice and Investigating Adverse Effect of Corticosteroids Including its Associated Factors Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2015;13 (51):261-7.DoI: 10.3126/kumj.v13i3.16819.

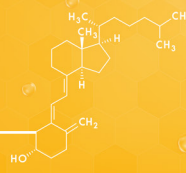


6. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110 (4):262-72. Doi:10.1016/j.ad.2018.08.006
7. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review *Journal of Advanced Research* (2015) 6, 793–804. Doi: 10.1016/j.jare.2014.01.011
8. Yavuz D, Mete T, Rahman Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitamini İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı *Ankara Med J*, 2014, 14 (4): 162-71. Doi:10.17098/amj.19812
9. Youssef DA, Miller C, El-Abbasi AM, et. al. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2011; 3 (4): 220–9. Doi: 10.4161/derm.3.4.15027
10. Mehta AA, Agrawal AD, Appanna V, Chaudagar KK. Vitamin D improves corticosteroid efficacy and attenuates its side-effects in an animal model of asthma. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93 (1):53-61. Doi: 10.1139/cjpp-2014-0323.
11. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, et. al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases *Skin Pharmacol Physiol* 2018; 31:74–86. Doi: 10.1159/000485132
12. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* . 2013; 79 (6):750-8. Doi: 10.4103/0378-6323.120720
13. Barrea L, Savanelli MC, Somma CD, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 195–205. Doi: 10.1007/s11154-017-9411-6
14. Quirk SK, Rainwater E, Shure AK, Agrawal DK. Vitamin D in Atopic Dermatitis, Chronic Urticaria and Allergic Contact Dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12 (8): 839–47. Doi: 10.1586/1744666X.2016.1171143
15. JD Adachi, Ioannidis G. Calcium and Vitamin D Therapy in corticosteroid-induced bone loss: what is the evidence? *Calcif Tissue Int* 1999; 65:332–6. Doi: 10.1007/s002239900707.
16. Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach *Arthritis Rheum* 1999; 42 (8): 1740-51. Doi: 10.1002/1529-0131 (199908)42:8<1740::AID-ANR25>3.0.CO;2-E
17. Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002; 87:93–6. Doi: 10.1136/adc.87.2.93
18. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3441–7. Doi: 10.1210/jcem.81.10.8855781
19. Burckhardt P. Corticosteroids and bone: a review. *Horm Res* 1984; 20 (1): 59-64. Doi: 10.1159/000179975
20. Kimberg, DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine *J Clin Invest*. 1971; 50 (6): 1309–21. Doi: 10.1172/JCI106610
21. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, et.al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000. Doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993
22. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893–9. Doi: 10.1359/JBMR.040134.
23. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002, 13:777–87. Doi: 10.1007/s001980200108
24. Hız Ö, Karaaslan G, Yazmalar L, Tekeoğlu İ. Uzun Dönem Glukokortikoid Kullanımına Bağlı Gelişen Manifest Osteoporoz ve Sağ Femur Başı Avasküler Nekroz Birlikteliği: Olgu Sunumu. *Van Tıp Dergisi*. 2008; 15 (3): 90-4.



25. Adesina OO, Neumayr LD. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 2019; 1: 351-8. Doi: 10.1182/hematology.2019000038
26. Liu LH, Zhang QY, Sun W, et al. Corticosteroid-induced Osteonecrosis of the Femoral Head: Detection, Diagnosis, and Treatment in Earlier Stages *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130 (21): 2601-7. Doi: 10.4103/0366-6999.217094
27. Sambrook PN, Nash P, Styles CB, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003;18 (5): 919-24. Doi: 10.1359/jbmr.2003.18.5.919
28. Rickers H, Deding A, Christiansen C, et al. Corticosteroid-induced osteopenia and vitamin D metabolism. Effect of vitamin D 2, calcium phosphate and sodium fluoride administration. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 409-15. Doi: 10.1111/j.1365-2265.1982.tb00734.x
29. Di Munno O, Beghe F, Favini P. Prevention of glucocorticoid-induced osteopenia: effect of oral 25-hydroxyvitamin D and calcium. *Clin Rheumatol* 1989;8:202-7.
30. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: a 3-year follow-up. *J Rheumatol*. 1996; 23 (6): 995-1000.
31. Richy F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D Analogs Versus Native Vitamin D in Preventing Bone Loss and Osteoporosis-Related Fractures: A Comparative Meta-analysis *Calcif Tissue Int*. 2005; 76: 176-86. Doi: 10.1007/s00223-004-0005-4
32. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, 2: CD000952. Doi: 10.1002/14651858.CD000952
33. Litonjua AA. Vitamin D and corticosteroids in asthma: synergy, interaction and potential therapeutic effects. *Expert Rev Respir Med*. 2013; 7 (2): 101-4. Doi: 10.1586/ers.12.85
34. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014; 383: 146-55.
35. Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, et al. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1336-43. Doi: 10.1002/art.1780271203
36. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (8): 1521-37. Doi: 10.1002/art.40137.
37. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17: 8-19. Doi: 10.1007/s00198-005-2032-z
38. Pereira RMR, Perez MO, Paula AP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology. *Arch Osteoporos* 2021; 16 (1): 49. Doi: 10.1007/s11657-021-00902-z.
39. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (1): 1-9. Doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.062.

BÖLÜM 46



FOTOTERAPİ VE D VİTAMİNİ

Tuğba ÖZKÖK AKBULUT¹

GİRİŞ

Güneş ışığının Mısır, Roma, Yunan ve Pers gibi antik çağ medeniyetlerinde çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanıldığına dair çeşitli kanıtlar mevcuttur (1). Ultraviyole (UV) ışığı ve D vitamini 19. yy'a kadar bilinmemekle birlikte ilk kez 1801 yılında Johann Wilhelm Ritter (1776-1810) tarafından UV ışığı tanımlanmış, D vitamini ise 1922 yılında Elmer Verner McCollum (1879-1967) ve ekibi tarafından keşfedilmiştir (2).

UV ışığının karbon ark lambalar aracılığıyla ilk olarak lupus vulgaris tedavisinde kullanılması sonucu 1903 yılında Niels Ryberg Finsen'a (1860-1904) nobel ödülü verilmiştir (3). Günümüzde de fototerapi birçok deri rahatsızlığını tedavi etmek için tercih edilen önemli bir tedavi seçeneğidir. Ultraviyole (UV) kaynağı tarafından yayılan radyasyon spektrumuna bağlı olarak başlıca üç gruba ayrılır. UVC, en kısa dalga boyudur (200-290 nm) ve büyük oranda ozon

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, dderm08@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9995-2543



tik fibrozis...) dışardan takviye olarak alınan D vitamininin emilimi azalırken güneş ışığı ile endojen D vitamini üretimi üzerine bu hastalıkların inhibe edici etkisi yoktur. Chandra ve ark.'nın yaptığı çalışmada güneş ışığını taklit eden bir spektral çıktıya sahip, ticari, taşınabilir bir ultraviyole (UV) kabini, kistik fibrozis ve kısa bağırsak sendromlu hastalarda dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeylerini yükseltip yükseltmeyeceğini değerlendirilmiş ve her iki grupta da sekiz haftanın sonunda serum D vitamini düzeylerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı artış bulunmuştu (66). İsveç'te 6 hafta boyunca haftada 3 kez UVB lambalarıyla tüm vücut ışınlaması ile 6 hafta boyunca günlük 1.600 IU D3 vitamini takviyesini karşılaştıran bir klinik çalışma, UVB tedavisinin serum 25(OH)D konsantrasyonlarını yükseltmede daha etkili olduğunu bulmuştur (67). Bu, UVB tedavisinin seçilmiş bireylerde yararlı bir terapötik yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ahmad SI, Christensen L, Baron E. History of UV Lamps, Types, and Their Applications. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:3-11. doi:10.1007/978-3-319-56017-5_1.
2. DeLuca HF. Vitamin D: Historical Overview. *Vitam Horm*. 2016;100:1-20. doi: 10.1016/bs.vh.2015.11.001.
3. Juzeniene A, Grigalavicius M, Juraleviciute M, Grant WB. Phototherapy and vitamin D. *Clin Dermatol*. 2016;34 (5):548-55. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.004.
4. Vieyra-Garcia PA, Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: Mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacol Ther*. 2021;222:107784. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107784.
5. Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, et al. Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55 (1):3-26. doi: 10.1515/cclm-2016-0264.
6. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:234-40. doi: 10.1210/jc.2018-01414.
7. Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochem Photobiol*. 2006;82:1697-1703. doi: 10.1562/2006-09-01-RA-670.
8. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71. doi: 10.1093/ajcn/79.3.362.
9. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021;11 (4):255. doi: 10.3390/metabo11040255.
10. Lehmann B, Knuschke P, Meurer M. The UVB-induced synthesis of vitamin D3 and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in organotypic cultures of keratinocytes: effectiveness of the narrowband Philips TL-01 lamp (311 nm). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103 (3-5): 682-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.033.
11. Staberg B, Christiansen C, Rossing N. Serum vitamin D metabolites in normal subjects after phototherapy. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44 (1): 53-6. doi: 10.3109/0036518409083787.



12. Guilhou JJ, Colette C, Monpoint S, et al. Vitamin D metabolism in psoriasis before and after phototherapy. *Acta Derm Venereol* 1990; 70 (4): 351–54.
13. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, et al. Vitamin D production in psoriasis patients increases less with narrowband than with broadband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009; 25 (3): 119–23. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00418.x.
14. Sage RJ, Lim HW. UV-based therapy and vitamin D. *Dermatol Ther*. 2010;23 (1):72-81. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01292.x.
15. Totonchy MB, Chiu MW. UV-based therapy. *Dermatol Clin*. 2014;32 (3):399-413, ix-x. doi: 10.1016/j.det.2014.03.003.
16. Osmancevic A. UVB and vitamin D in Psoriasis. In: Soung J, (Ed.) *Psoriasis 1st ed*. 2012: 121-39. Intech, Rijeka, Croatia.
17. Czarnecki D. Narrowband ultraviolet B therapy is an effective means of raising serum vitamin D levels. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33 (2):202. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02595.x.
18. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67 (5):931-8. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.040.
19. Gupta A, Arora TC, Jindal A, Bhadoria AS. Efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy and levels of serum vitamin D3 in psoriasis: A prospective study. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7 (2):87-92. doi: 10.4103/2229-5178.178081.
20. Zuchi MF, Azevedo Pde O, Tanaka AA, et al. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. *An Bras Dermatol*. 2015;90 (3):430-2. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153524.
21. Ala-Houhala MJ, Karppinen T, Vähävihi K, et al. Narrow-band ultraviolet B treatment boosts serum 25-hydroxyvitamin D in patients with psoriasis on oral vitamin D supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2014;94 (2):146-51.
22. Al-Mutairi N, Shaaban D. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on serum vitamin D and cathelicidin (LL-37) in patients with chronic plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2014 Jan-Feb;18 (1):43-8. doi: 10.2310/7750.2013.13087.
23. Guilhou JJ, Colette C, Monpoint S, et al. Vitamin D metabolism in psoriasis before and after phototherapy. *Acta Derm Venereol*. 1990;70 (4):351-4.
24. Prystowsky JH, Muzio PJ, Sevran S, Clemens TL. Effect of UVB phototherapy and oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) on vitamin D photosynthesis in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35 (5 Pt 1):690-5. doi: 10.1016/s0190-9622 (96)90722-7.
25. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2013;5 (1):222-34. doi: 10.4161/derm.24808.
26. Wat H, Dytoc M. Off-label uses of topical vitamin D in dermatology: a systematic review. *J Cutan Med Surg*. 2014; 18:91-108. doi: 10.2310/7750.2013.13109.
27. Kamangar F, Koo J, Heller M, et al. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2013; 24:261-7. doi: 10.3109/09546634.2011.643219.
28. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80 (4):1073-113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058.
29. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80 (4):1029-72. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057.
30. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, et al. Phototherapy in the management of atopic

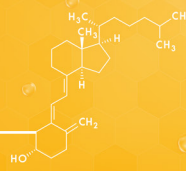


- dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007; 23:106-12. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00291.x.
31. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Weinberg JM, et al. Phototherapy of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003; 21:241-8. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_23.
 32. Mesquita Kde C, Igreja AC, Costa IM. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *An Bras Dermatol*. 2013; 88:945-53. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132660.
 33. Lee M, Van Bever H. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2014; 4:230-40. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.4.230.
 34. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121:234-238. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.034.
 35. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, et al. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32 (9):606-13. doi: 10.20344/amp.11963.
 36. Roider E, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: is there a link? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013:119-28. doi: 10.4168/aair.2013.5.3.119.
 37. Vahavihu K, Ala-Houhala M, Peric M, et al. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010; 163:321-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09767.x.
 38. Pacheco-Gonzalez RM, Garcia-Marcos PW, Garcia-Marcos L. Vitamin D and Atopic Dermatitis. *Mini Rev Med Chem*. 2015; 15:927-34. doi: 10.2174/1389557515666150519110209.
 39. Rose RF, Williams C, Oliphant T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with atopic eczema and the influence of narrowband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014; 30:287-93. doi: 10.1111/phpp.12117.
 40. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, et al. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients*.2019;11 (8):1854. doi: 10.3390/nu11081854.
 41. Vestita M, Filoni A, Congedo M, et al. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *J Immunol Res*. 2015; 2015:257879. doi: 10.1155/2015/257879.
 42. Turner MJ, Dasilva-Arnold SC, Yi Q, et al. Topical application of a vitamin D analogue exacerbates atopic dermatitis and induces the atopic dermatitis-like phenotype in Stat6VT mice. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30:574-8. doi: 10.1111/pde.12187.
 43. Boissy RE, Nordlund JJ. Vitiligo: current medical and scientific understanding. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011; 146:69-75.
 44. Bishnoi A, Parsad D. Clinical and Molecular Aspects of Vitiligo Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19 (5):1509. doi: 10.3390/ijms19051509.
 45. Zubair R, Hamzavi IH. Phototherapy for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2020;38 (1):55-62. doi: 10.1016/j.det.2019.08.005.
 46. Shin S, Hann SK, Oh SH. Combination treatment with excimer laser and narrowband UVB light in vitiligo patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32 (1):28-33.
 47. Parsad D, Kanwar AJ. Topical vitamin D analogues in the treatment of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22 (4):487-8. doi: 10.1111/j.1755-148X.2009.00579.x.
 48. Paro Vidolin A, Aurizi C, Leone G. Phototherapy for vitiligo, what's new? *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152 (5):474-88. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05721-2.
 49. Bagherani N, Smoller BR, Lotti T. Vitamin D supplementation for vitiligo. *Dermatol Ther*. 2017;30 (6). doi: 10.1111/dth.12548.



50. Karagüzel G, Sakarya NP, Bahadır S, et al. Vitamin D status and the effects of oral vitamin D treatment in children with vitiligo: A prospective study. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;15:28-31. doi: 10.1016/j.clnesp.2016.05.006.
51. Incel Uysal P, Allı N, Hayran Y, Candar T. Mycosis Fungoides and Vitamin D Status: Analyses of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Single Nucleotide Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;26 (1):8-14.
52. Rasheed H, Hegazy RA, Gawdat HI, et al. Serum Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Mycosis Fungoides Patients: A Case Control Study. *PLoS One*. 2016;11 (6):e0158014. doi: 10.1371/journal.pone.0158014.
53. Talpur R, Cox KM, Hu M, et al. Vitamin D deficiency in mycosis fungoides and Sezary syndrome patients is similar to other cancer patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14:518-24. doi: 10.1016/j.clml.2014.06.023.
54. Ito T, Tokura Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2014; 23:787-91. doi: 10.1111/exd.12489.
55. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kölemen, F. Phototherapy in childhood. *Pediatric dermatology*. 2008;25 (6), 599-605. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00773.x.
56. Rosen Y, Daich J, Soliman I, et al. Vitamin D and autoimmunity. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2016;45 (6),439- 47. doi: 10.3109/03009742.2016.1151072.
57. Malloy PJ, Feldman D. The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347:90-6. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.045.
58. Dowd DR, MacDonald PN. The 1,25-dihydroxyvitamin D₃-independent actions of the vitamin D receptor in skin. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121:317-21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.072.
59. Lim YY, Kim SY, Kim HM, et al. Potential relationship between the canonical Wnt signalling pathway and expression of the vitamin D receptor in alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:368-75. doi: 10.1111/ced.12241.
60. Aksu Cerman A, Sarıkaya Solak S, Kivanc Altunay I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2014; 170:1299-1304. doi: 10.1111/bjd.12980.
61. Cerman AA, Solak SS, Altunay I, et al. Topical Calcipotriol Therapy for Mild-to-Moderate Alopecia Areata: A Retrospective Study. *J Drugs Dermatol*. 2015; 14:616-20.
62. Kim DH, Lee JW, Kim IS, et al. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. *Ann Dermatol*. 2012; 24:341-4. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.341.
63. Byun JW, Moon JH, Bang CY, et al. Effectiveness of 308-nm Excimer Laser Therapy in Treating Alopecia Areata, Determined by Examining the Treated Sides of Selected Alopecic Patches. *Dermatology*. 2015; 231:70-6. doi: 10.1159/000381912.
64. El Taieb MA, Hegazy EM, Ibrahim HM, Osman AB, Abualhamd M. Topical calcipotriol vs narrowband ultraviolet B in treatment of alopecia areata: a randomized-controlled trial. *Arch Dermatol Res*. 2019;311 (8):629-36. doi: 10.1007/s00403-019-01943-8.
65. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87 (4):1080S-6S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.
66. Chandra P, Wolfenden LL, Ziegler TR, et al. Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23 (5):179-85. doi:10.1111/j.1600-0781.2007.00302.x
67. Bogh MK, Gullstrand J, Svensson A, et al. Narrowband ultraviolet B three times per week is more effective in treating vitamin D deficiency than 1600 IU oral vitamin D₃ per day: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2012;167 (3):625-30. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11069.x.

BÖLÜM 47



COVID-19 VE VİTAMİN D

Sibel ALTUNIŞIK TOPLU¹

GİRİŞ

D vitamini, çeşitli enfeksiyonlara karşı etkinliği kanıtlanmış bir immünomodülatör hormondur. D vitamini, hiperinflamatuvar yanıtı geciktirebilir ve etkilenen bölgelerin iyileşmesini olumlu yönde etkileyebilir. Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)'a neden olan SARS-CoV-2, ilk görüldüğünden bu yana tüm dünyada hızla yayıldı, ciddi insan kayıplarına, ekonomik kayıplara neden oldu. Virüse bağlı hastalık tüm dünyada etkisini sürdürmeye devam etmektedir. Tam anlamıyla etkin bir antiviral tedavi bulunması çabaları ve devam eden aşı çalışmaları ile pandeminin kontrol altına alınması hemen sonuçlanacak gibi değildir. Bu süreçte, hastalığın şiddetini azaltma etkisi olabilecek destek moleküllerden biri olan D vitamininin potansiyelinin araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

¹ Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., saltuntoplu@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-2915-4666



ulaşmanın iki ay sürmesi ve bunun COVID-19'un önlenmesine veya tedavisine ne derece fayda verebileceği değerlendirilebilir. Ancak D vitamininin akut solunum yolu enfeksiyonu riskini koruma etkisi, günlük veya haftalık D vitamini alan hastalarda görülmüş, ancak yüksek dozda bolus rejimi alanlarda görülmemiştir (20). Diğer taraftan, yüksek dozda (250.000 veya 500.000 IU) D3 vitamini verilmesi, ortalama başlangıç 25 (OH) D konsantrasyonu 20-22 ng / ml olan yoğun bakım ünitesi hastalarında hastane kalış süresi azalttığı bildirilmiştir (38).

COVID-19'da D vitamininin rutin klinik kullanımını noktasında, sağlam kanıtlara ihtiyaç vardır ve dikkatli olmak gerekir. Benzer şekilde, klinik rehberlik irrasyonel takviyeden kaynaklanan veya sitokrom P450 ailesi 24 alt aile A üyesi 1 (CYP24A1) kişilerde D vitamini toksisitesini önlemede kritik olacaktır (39). Statinler, antitüberküloz ilaçlar ve antiepileptikler gibi yaygın olarak kullanılan bazı ilaçların D vitamini ile etkileşime girdiği bilinmektedir. Nihayetinde, bu vakalarda yakın klinik takip önemlidir (40).

SONUÇ

Bağışıklık sisteminin bir anlamda düzensizliği, şiddetli COVID-19'un temel sebebidir. Bu nedenle, hiperinflamatuvar sitokin fırtınasını önlemek için bağışıklık dengesinin düzenlenmesi, COVID-19'daki hastalık şiddetiyle mücadele için önemli bir stratejidir. Elbette D vitamini, tüm umutların bağlanacağı meşhur bir "sihirli değnek" olarak değerlendirilmemelidir. Ancak bu hormonun viral replikasyonu başlangıçta kontrol etme ve daha sonra hiper-inflamasyonu azaltma şeklindeki etkileri destek tedavide şüphesiz ilgi çekmektedir (41) . D vitamininin COVID-19 başta olmak üzere belirli viral solunum yolu enfeksiyonlarında fayda sağladığı göz önüne alındığında konunun değerlendirilmesi daha fazla klinik kontrollü çalışmanın sonuçlarını hak etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *BMJ*. 1965;1:1467-70.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470-3.
3. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19 (6):102537.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395 (10224):565-74.

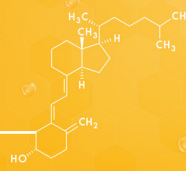


5. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020.
6. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr. Rev.* 2019;40:1109–51.
7. Azrielant S, Shoenfeld Y. Vitamin D and the immune system. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(8):510–1.
8. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311 (5768):1770–3.
9. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7 (6):4240–70.
10. Sly LM, Lopez M, Nauseef WM, Reiner NE. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-induced monocyte antimycobacterial activity is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase and mediated by the NADPH-dependent phagocyte oxidase. *J Biol Chem.* 2001;276 (38):35482–93.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.
12. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Sci. Rev.* 2020:nwaa041. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
14. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7 (6):4240–70.
15. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D supplementation: a potential approach for coronavirus/covid-19 therapeutics? *Front Immunol.* 2020;11:1523.
16. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, et al. Hunninghake G.W. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J. Immunol.* 2008;181:7090–9.
17. Heulens N, Korf H, Mathyssen C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D modulates antibacterial and inflammatory response in human cigarette smoke-exposed macrophages. *PLoS One.* 2016;11:e0160482. doi: 10.1371/journal.pone.0160482.
18. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res.* 2016;21:14.
19. Robertsen S, Grimnes G, Melbye H. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and symptoms of respiratory tract infection in a Norwegian population: the Tromsø Study. *Public Health Nutr.* 2014;17 (4):780–6.
20. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
21. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br. J. Nutr.* 2011;106:1433–40.
22. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006;134:1129–40.
23. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:384.
24. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020.



25. Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-19). 2020.
26. Jain SK, Parsanathan R. Can vitamin D and L-cysteine co-supplementation reduce 25(OH)-vitamin D deficiency and the mortality associated with COVID-19 in African Americans? *J Am Coll Nutr.* 2020;1–6.
27. Maghbooli Z., Sahraian M.A., Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;15:e0239799. doi: 10.1371/journal.pone.0239799
28. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, et al. Greater risk of severe COVID-19 in non-White ethnicities is not explained by cardiometabolic, socioeconomic, or behavioural factors, or by 25 (OH)-vitamin D status: study of 1,326 cases from the UK Biobank. 2020.
29. Carter SJ, Baranaukas MN, Fly AD. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jul;28 (7):1176-7.
30. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog.* 2020 Sep 18;16 (9):e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874.
31. NIH Office of Dietary Supplements. Vitamin D fact sheet for health professionals. Updated March 24, 2020. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed August 2, 2020.
32. Simonson W. Vitamin D dosing considerations in COVID-19. *Geriatr Nurs.* 2020 Sep-Oct;41 (5):648-649. doi: 10.1016/j.gerinurse.2020.08.011.
33. Link, R. Vitamin D3 vs. Vitamin D2 and how to obtain both. *Dr. Axe.com*, April 30, 2019. Available at: <https://draxe.com/nutrition/vitamin-d3/>. Accessed July 28, 2020.
34. McNeil AM, Wesner E. Sun protection and vitamin D. *Skin Cancer Found, Sun Skin News.* May 14. 2018 <https://www.skincancer.org/blog/sun-protection-and-vitamin-d/> Available at: Accessed August 1, 2020.
35. Grant WB, Al Anouti F, Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Mar;74 (3):366-76.
36. Grant WB, Lahore H, McDonnell S, et al. Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus, and pneumonia infections. *Med. Pharmacol.* 2020 doi: 10.20944/preprints202003.0235.v1.
37. Delomas C, Hertzog M, Vogel T, Lang PO. Vitamin D Supplementation in nursing home residents: randomized single Cholecalciferol loading protocol vs. individualized loading dose Regimen. *J Nutr Health Aging.* 2017;21 (4):421–8.
38. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Transl Endocrinol* 2016, 4, 59-65.
39. Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, et al. Genetic defect in CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97 (2):268–74.
40. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug–vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract.* 2013;28 (2):194–208.
41. Kumar R, Rathi H, Haq A, et al. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res.* 2021 Jan 15;292:198235. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198235. Epub 2020 Nov 21.

BÖLÜM 48



D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ VE D VİTAMİNİ TEDAVİSİ SÜRECİNDE DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR

*Dursun TÜRKMEN¹
Nihal ALTUNIŞIK²*

SİSTEMİK D VİTAMİNİ TEDAVİSİ YAN ETKİLERİ

D vitamini, önemli bir hormondur ve yararlı etkilerinin kemığın çok ötesinde ortaya çıktığına dair kanıtlar vardır. D vitamini eksikliği, dünyada yüksek prevalansta görülmektedir ve küresel bir sorundur. Obezite, D vitamini eksikliği için önemli bir risk faktörü olduğundan, artan obezite oranlarıyla birlikte D vitamini eksikliği de artabilir. Birçok hastalık üzerindeki olumlu etkileri, D vitamini tedavilerinin kullanımında belirgin bir artışa neden olmuştur. Benzer şekilde, kılavuzlar ve sağlık çalışanlarının tavsiyeleri, D vitamini takviyesinin yaygın kullanımını daha da desteklemiştir. Aynı zamanda bir vitamin olması ve sıklıkla kullanılan bir besin takviyesi olması, toksik etki potansiyeli konusunda ciddi bir gönül rahatlığına yol açabilmektedir. Bununla birlikte D vitamini tedavisi tamamen risksiz değildir. Verilen D vitamininin tipi, dozu ve süresi, risk ile ilişkilidir. Toksikite riski yönünden kolekalsiferol ve ergokalsiferol benzer özellikler

¹ Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., dursunturkmen44@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9076-4669

² Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., ngold2001@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-6844-1097



tedavinin kesilmesi gerekmiştir (24,27). En büyük deri yan etki insidansının, ilk tedavi sırasında meydana geldiği ve devam eden kullanımlarda belirgin şekilde azaldığı ifade edilmiştir (27).

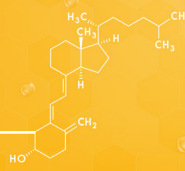
KAYNAKLAR

1. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84 (6):1121-7.
2. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta- analysis. *Obes Rev* 2015;16:341-9.
3. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al; European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Bone Club. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res.* 2002;58 (1):39-51.
4. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Forum Nutr* 2013;5:3605-16.
5. Kesiktaş FN, Kulle TY. Vitamin D ve Kalsiyum Takviyesi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* 2019;11:90-5.
6. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;158 (9):691-6.
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96 (7):1911-30.
8. Buluş D, İnan Y, Demet E, Andıran N. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi: Olgu sunumu. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2016;10 (4):277-9.
9. Bülent K, Şükrü H. Depo D vitamini tedavisi ne kadar masum? *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED)* 2001;10:460-1.
10. Hu H, Zhang J, Lu Y, et al. Association between circulating vitamin D level and urolithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017;18:9 (3):301.
11. Wat H, Dytoc M. Off-label uses of topical vitamin D in dermatology: a systematic review. *J Cutan Med Surg.* 2014;18 (2):91-108.
12. Berth-Jones J, Hutchinson PE. Vitamin D analogues and psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;127:71-8,
13. Bleiker TO, Bourke JF, Mumford R, Hutchinson PE. Long-term outcome of severe chronic plaque psoriasis following treatment with high-dose topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1998;139:285-6.
14. Uliasz A, Lebowl M. Erdem T. Diğer topikal tedaviler. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), Sarıcaoğlu H, Başkan EB (çeviri editörleri). *Dermatoloji. Türkçe 1. Baskı.* (cilt 1) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;1991-2003.
15. Basak PY, Ergin S. Comparative effects of calcipotriol and betamethasone 17-valerate solution in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:86-8.



16. Van de Kerkhof PC, Steijlen PM. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1994;130:675–8.
17. Carboni I, de Felice C, Bergamin A, Chimenti S. Topical use of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of mild-to-moderate psoriasis: Results from an open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:(suppl 3)11–3.
18. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and calcipotriol 50 microg g(-1) ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003;148:326–33.
19. Lebwohl M, Menter A, Weiss J, et al. Calcitriol 3 microg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: Results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:428–35.
20. Rizova E, Corroller M. Topical calcitriol--studies on local tolerance and systemic safety. *Br J Dermatol*. 2001;144 Suppl 58:3-10.
21. Kaidbey KH, Kligman AM. Photomaximization test for identifying photoallergic contact sensitizers. *Contact Dermatitis*. 1980 Apr;6 (3):161-9.
22. Segaert S, Duvold LB. Calcipotriol cream: a review of its use in the management of psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2006;17 (6):327-37.
23. Stadler R, Bohmeyer J. Regarding the effectiveness and tolerability of a cream containing calcipotriol (PsorcutanH) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Z Hautkr*. 1998;73:593–6.
24. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol*. 2011;3 (3):180-6.
25. Barker JN, Ashton RE, Marks R, et al. Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. *Br J Dermatol* 1999; 141: 274–8.
26. Dua I, Aggarwal K, Jain VK. Comparative evaluation of efficacy and safety of calcipotriol versus tacalcitol ointment, both in combination with NBUVB phototherapy in the treatment of stable plaque psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017 Sep;33 (5):275-81.
27. Van de Kerkhof PC, Berth-Jones J, Griffiths CE, et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 414–22.

BÖLÜM 49



D VİTAMİNİ VE İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Şule GÖKŞİN¹

GİRİŞ

D vitamini eksikliği dünya çapında en yaygın görülen tıbbi durumlardan biridir ve prevalansı giderek artmaktadır (1).

İnsanlarda D vitamini düzeyini değerlendirmek için kanda 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) düzeyine bakılmaktadır. 25(OH)D düzeyi vücutta hem diyetle alınan hem de endojen olarak yapılan D vitamininin göstergesi olarak kabul edilmektedir. D vitamini düzeyi bazı etmenlere bağlı değişiklik gösterse de, 25(OH)D'nin 20 ng/ml'den düşük olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanmıştır (2). D vitamininin iskelet dışı etkilerine ilişkin literatür verilerine dayanarak, 30 ila 50 ng/ml arasındaki serum 25(OH)D düzeylerinin çeşitli hastalıkların riskini önemli ölçüde azalttığı görülmektedir. Bu nedenle D vitamini destek tedavisinin önemi giderek artmaktadır (3-5).

D vitamini eksikliğinin birçok kronik hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (6). Son yıllarda yapılan araştırmalar D vitamininin derma-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., sule.goksin@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8647-4298



dikkate alınmaması, diyetin, ultraviyole maruziyet durumunun göz önünde bulundurulmaması çalışmaların kısıtlılığı olarak belirtilmiştir.

Genel popülasyonda artan D vitamini takviyesi yaygınlığı göz önüne alındığında, potansiyel ilaç-D vitamini etkileşimlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Bu tür etkileşimler hastanın sağlığı, ilacın etkisi ve yan etkileri açısından olumsuz durumlara yol açabileceğinden, D vitamini içeren ilaçlar kullanıldığında, diğer ilaçlarla olası etkileşimlerini göz önünde bulundurmak gerekir. Öncelikle kandaki kalsiyum seviyesini etkileyen, D vitamini metabolizmasını kontrol eden, uzun süre kullanım gerektiren ve terapötik indeksi dar olan ilaçlara dikkat edilmelidir. İlaç-ilaç etkileşimleri ancak potansiyelleri önceden anlaşılır ve tanınırsa önlenabilir. Günümüzde kullanımda olan ve yeni çıkan birçok ilaç olduğundan etkileşimleri akılda tutmak neredeyse imkansız hale gelmiştir. Ancak bu konuda ilaç etkileşimlerini gösteren elektronik medikal kayıtlar ve uygulamalardan faydalanmak akıllıca olabilir.

KAYNAKLAR

1. Raizada N, Goyal A, Singla R, et al. Changing Trend in Vitamin D Status from 2008 to 2016: An Experience from a Tertiary Care Institute in North India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24 (2):150-4.
2. Yavuz DG. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. (12.09.2018 tarihinde https://www.researchgate.net/publication/303404228_ adresinden ulaşılmıştır).
3. Gröber U, Reichrath J, Holick MF. Live longer with vitamin D? *Nutrients.* 2015;7 (3):1871-80.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357 (3):266-81.
5. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr.* 2004;134 (6):1299-302.
6. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60 (2):257-75.
7. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol.* 2015;54 (4):383-92.
8. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med.* 2012;28 (2):173-86.
9. Ferreira Silva R, Rita Carvalho Garbi Novaes M. Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: a review based on evidences. *Nutr Hosp.* 2014;30 (3):514-8.
10. Rekić D, Reynolds KS, Zhao P, et al. Clinical Drug-Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access. *J Pharm Sci.* 2017;106 (9):2214-8.
11. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* 2005;352 (21):2211-21.
12. Vadlapatla RK, Patel M, Paturi DK, et al. Clinically relevant drug-drug interactions between antiretrovirals and antifungals. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10 (4):561-80.
13. Girmenia C, Iori AP. An update on the safety and interactions of antifungal drugs in stem cell transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16 (3):329-39.



14. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman&Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli 2009:71-93. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
15. Parkinson A. An overview of current cytochrome P450 technology for assessing the safety and efficacy of new materials. *Toxicol Pathol.* 1996;24 (1):48-57.
16. Carpenter M, Berry H, Pelletier Al. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *Am Fam Physician.* 2019;99 (9):558-64.
17. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138 (1):103-41.
18. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol.* 2008;82 (10):667-715.
19. Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7 (4):533-44.
20. Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab.* 2008;9 (4):310-22.
21. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev.* 2002;34 (1-2):83-448.
22. Zhou S, Yung Chan S, Cher Goh B, et al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44 (3):279-304.
23. Huang H, Wang H, Sinz M, et al. Inhibition of drug metabolism by blocking the activation of nuclear receptors by ketoconazole. *Oncogene.* 2007;26 (2):258-68.
24. Marechal JD, Yu J, Brown S, et al. In silico and in vitro screening for inhibition of cytochrome P450 CYP3A4 by comedications commonly used by patients with cancer. *Drug Metab Dispos.* 2006;34 (4):534-8.
25. Zhou S, Chan E, Lim LY, et al. Therapeutic drugs that behave as mechanism-based inhibitors of cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab.* 2004;5 (5):415-42.
26. Boobis A, Watelet JB, Whomsley R, et al. Drug interactions. *Drug Metab Rev.* 2009;41 (3):486-527.
27. Ghazarian JG, Jefcoate CR, Knutson JC, et al. Mitochondrial cytochrome p450. A component of chick kidney 25-hydrocholecalciferol-1alpha-hydroxylase. *J Biol Chem.* 1974;249 (10):3026-33.
28. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21 (3):319-29.
29. Wang P, Qin X, Liu M, Wang X. The burgeoning role of cytochrome P450-mediated vitamin D metabolites against colorectal cancer. *Pharmacol Res.* 2018;133:9-20.
30. Heaney RP, Recker RR, Grote J, et al. Vitamin D (3) is more potent than vitamin D (2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96 (3):E447-52.
31. Chun RF, Shieh A, Gottlieb C, et al. Vitamin D Binding Protein and the Biological Activity of Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:718.
32. Lindh JD, Björkhem-Bergman L, Eliasson E. Vitamin D and drug-metabolising enzymes. *Photochem Photobiol Sci.* 2012;11 (12):1797-801.
33. Slominski AT, Kim TK, Hobrath JV, et al. Endogenously produced nonclassical vitamin D hydroxy-metabolites act as “biased” agonists on VDR and inverse agonists on ROR α and ROR γ . *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:42-56.
34. Hashizume T, Xu Y, Mohutsky MA, et al. Identification of human UDP-glucuronosyltransferases catalyzing hepatic 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 conjugation. *Biochem Pharmacol.* 2008;75 (5):1240-50.



35. Guengerich FP. Cytochrome P450 research and The Journal of Biological Chemistry. *J Biol Chem.* 2019 Feb 1;294 (5):1671-80.
36. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients.* 2018;10 (11):1656.
37. Banerjee A, Ganguly U, Saha S, et al. Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: many interactions but uncertain therapeutic benefits. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;1:1-14.
38. Choi MS, Kim YC, Maeng HJ. Therapeutic targets of vitamin D receptor ligands and their pharmacokinetic effects by modulation of transporters and metabolic enzymes. *J. Pharm. Investig.* 2020;50, 1-16.
39. Qin X, Wang X. Role of vitamin D receptor in the regulation of CYP3A gene expression. *Acta Pharm Sin B.* 2019;9 (6):1087-1098.
40. Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest.* 2005;115 (1):177-86.
41. Holick MF. Stay tuned to PXR: an orphan actor that may not be D-structive only to bone. *J Clin Invest.* 2005;115 (1):32-4.
42. Wang Z, Schuetz EG, Xu Y, Thummel KE. Interplay between vitamin D and the drug metabolizing enzyme CYP3A4. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:54-8.
43. Roy-Chowdhury J, Locker J, Roy-Chowdhury N. Nuclear receptors orchestrate detoxification pathways. *Dev Cell.* 2003;4 (5):607-8.
44. Timsit YE, Negishi M. CAR and PXR: the xenobiotic-sensing receptors. *Steroids.* 2007;72 (3):231-46.
45. Gröber U, Holick MF, Kisters K. Vitamin D3 und Arzneimittel (Vitamin D and drugs). *Med Monatsschr Pharm.* 2011;34 (10):377-87.
46. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012;4 (2):158-66.
47. Omdahl JL, Bobrovnikova EA, Choe S, et al. Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of the vitamin D pathway. *Steroids.* 2001;66 (3-5):381-9.
48. Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, et al. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. *J Clin Invest.* 1998;102 (5):1016-23.
49. Bertilsson G, Heidrich J, Svensson K, et al. Identification of a human nuclear receptor defines a new signaling pathway for CYP3A induction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95 (21):12208-13.
50. Falkner KC, Pinaire JA, Xiao GH, et al. Regulation of the rat glutathione S-transferase A2 gene by glucocorticoids: involvement of both the glucocorticoid and pregnane X receptors. *Mol Pharmacol.* 2001;60 (3):611-9.
51. Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, et al. "The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 98; (6):3369-74.
52. Synold TW, Dussault I, Forman BM. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nat Med.* 2001;7 (5):584-90.
53. Geick A, Eichelbaum M, Burk O. Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. *J Biol Chem.* 2001;276 (18):14581-7.
54. Kliewer SA, Goodwin B, Willson TM. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev.* 2002;23 (5):687-702.
55. Samaras D, Samaras N, Lang PO, et al. Effects of widely used drugs on micronutrients: a story rarely told. *Nutrition.* 2013;29 (4):605-10.



56. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract.* 2013;28 (2):194-208.
57. Cecchin E, De Mattia E, Toffoli G. Nuclear receptors and drug metabolism for the personalization of cancer therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12 (3):291-306.
58. Luo G, Guenther T, Gan LS, Humphreys WG. CYP3A4 induction by xenobiotics: biochemistry, experimental methods and impact on drug discovery and development. *Curr Drug Metab.* 2004;5 (6):483-505.
59. Watkins PB, Wrighton SA, Schuetz EG, et al. Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J Clin Invest.* 1987;80 (4):1029-36.
60. Kolars JC, Schmiedlin-Ren P, Schuetz JD, et al. Identification of rifampin-inducible P450III A4 (CYP3A4) in human small bowel enterocytes. *J Clin Invest.* 1992;90 (5):1871-8.
61. Thummel KE, Brimer C, Yasuda K, et al. Transcriptional control of intestinal cytochrome P-4503A by 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3. *Mol Pharmacol.* 2001;60 (6):1399-406.
62. Lindh JD, Andersson ML, Eliasson E, Björkhem-Bergman L. Seasonal variation in blood drug concentrations and a potential relationship to vitamin D. *Drug Metab Dispos.* 2011;39 (5):933-7.
63. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59 (6):699-714.
64. Maestro MA, Molnár F, Carlberg C. Vitamin D and Its Synthetic Analogs. *J Med Chem.* 2019;62 (15):6854-75.
65. Maestro MA, Molnár F, Mourinho A, Carlberg C. Vitamin D receptor 2016: novel ligands and structural insights. *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26 (11):1291-306.
66. Kupisz-Urbańska M, Płudowski P, Marcinowska-Suchowierska E. Vitamin D Deficiency in Older Patients-Problems of Sarcopenia, Drug Interactions, Management in Deficiency. *Nutrients.* 2021;13 (4):1247.
67. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos. Int.* 2007;18:1319-28.
68. Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, et al. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72 (2):382-6.
69. Hahn TJ, Halstead LR, Haddad JG Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients receiving chronic corticosteroid therapy. *J Lab Clin Med.* 1977;90 (2):399-404.
70. Mazahery H, von Hurst PR. Factors affecting 25-Hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients.* 2015;7 (7):5111-42.
71. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125 (5):995-1000.
72. Gentile DM, Tomlinson ES, Maggs JL, et al. Dexamethasone metabolism by human liver in vitro. Metabolite identification and inhibition of 6-hydroxylation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;277 (1):105-12.
73. Varis T, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effect. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68 (5):487-94.
74. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81 (10):3441-7.
75. Blahos J, Care AD, Sommerville BA. The effect of betamethasone on duodenal calcium absorption and 1,25-dihydroxy vitamin D3 production in the chick. *Horm. Metab. Res.* 1983;15:197-200.



76. Kim MH, Lee GS, Jung EM, et al. The negative effect of dexamethasone on calcium-processing gene expressions is associated with a glucocorticoid-induced calcium-absorbing disorder. *Life Sci.* 2009;85 (3-4):146-52.
77. Kim MH, Lee GS, Jung EM, et al. Dexamethasone differentially regulates renal and duodenal calcium-processing genes in calbindin-D9k and -D28k knockout mice. *Exp Physiol.* 2009;94 (1):138-51.
78. Huybers S, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292 (1):92-7.
79. Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects off short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52 (1):111-5.
80. Brodie MJ, Boobis AR, Dollery CT, et al. Rifampicin and vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;27 (6):810-4.
81. Wang Z, Lin YS, Zheng XE, et al. An inducible cytochrome P450 3A4-dependent vitamin D catabolic pathway. *Mol Pharmacol.* 2012;81 (4):498-509.
82. Chocano-Bedoya P, Ronnenberg AG. Vitamin D and tuberculosis. *Nutr Rev.* 2009;67 (5):289-93.
83. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37 (1):113-9.
84. Kim YC, Kim IB, Noh CK, et al. Effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, the natural vitamin D receptor ligand, on the pharmacokinetics of cefdinir and cefadroxil, organic anion transporter substrates, in rat. *J Pharm Sci.* 2014;103 (11):3793-805.
85. Barnes TC, Bucknall RC. Vitamin D deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004;43 (3):393-4.
86. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6 (5):442-7.
87. Huisman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2001;28 (11):2535-9.
88. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology* 2008;47 (6):920-3.
89. Princen HM, Meijer P, Wolthers BG, et al. Cyclosporin A blocks bile acid synthesis in cultured hepatocytes by specific inhibition of chenodeoxycholic acid synthesis. *Biochem J.* 1991;275:501-5.
90. Winegar DA, Salisbury JA, Sundseth SS, Hawke RL. Effects of cyclosporin on cholesterol 27-hydroxylation and LDL receptor activity in HepG2 cells. *J Lipid Res.* 1996;37 (1):179-91.
91. Souidi M, Parquet M, F  r  zou J, Lutton C. Modulation of cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase activities by steroids and physiological conditions in hamster. *Life Sci.* 1999;64 (17):1585-93.
92. Gueguen Y, Ferrari L, Souidi M, et al. Compared effect of immunosuppressive drugs cyclosporine A and rapamycin on cholesterol homeostasis key enzymes CYP27A1 and HMG-CoA reductase. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;100 (6):392-7.
93. Grenet O, Bobadilla M, Chibout SD, Steiner S. Evidence for the impairment of the vitamin D activation pathway by cyclosporine A. *Biochem Pharmacol.* 2000;59 (3):267-72.
94. Reichel H, Gr  ssinger A, Knehans A, et al. Long-term therapy with cyclosporin A does not influence serum concentrations of vitamin D metabolites in patients with multiple sclerosis. *Clin Investig.* 1992;70 (7):595-9.



95. de Sévaux RG, Hoitsma AJ, van Hoof HJ, et al. Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation. *Nephron Clin Pract.* 2003;93 (1):21-8.
96. Falkiewicz K, Kamińska D, Nahaczewska W, et al. Renal function and tubular phosphate handling in long-term cyclosporine- and tacrolimus-based immunosuppression in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38 (1):119-22.
97. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007;22 (5):328-35.
98. Kailajärvi ME, Salminen EK, Paija OM, et al. Serum bone markers in breast cancer patients during 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) therapy. *Anticancer Res.* 2004;24 (2C):1271-4.
99. Gao Y, Shimizu M, Yamada S, et al. The effects of chemotherapy including cisplatin on vitamin D metabolism. *Endocr J.* 1993;40 (6):737-42.
100. Fakih MG, Trump DL, Johnson CS, et al. Chemotherapy is linked to severe vitamin D deficiency in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24 (2):219-24.
101. Bartl R, Bartl C, Gradinger R. Medikamenteninduzierte Osteopathien. *Medikamente, Pathogenese, Formen, Diagnostik, Prävention und Therapie (Drug-induced osteopathies. Drugs, pathogenesis, forms, diagnosis, prevention and therapy).* *Z Rheumatol.* 2010;69 (2):135-50.
102. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit.* 2008;30 (2):167-72.
103. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *Am Fam Physician.* 2019;99 (9):558-64.
104. Li H, Dou W, Padikkala E, Mani S (November 2013). "Reverse yeast two-hybrid system to identify mammalian nuclear receptor residues that interact with ligands and/or antagonists". *Journal of Visualized Experiments* (81): e51085. doi:10.3791/51085
105. Mani S, Dou W, Redinbo MR. "PXR antagonists and implication in drug metabolism". *Drug Metabolism Reviews.* 2013;45 (1):60-72.
106. Loose DS, Kan PB, Hirst MA, et al. Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes. *J Clin Invest.* 1983;71 (5):1495-9.
107. Honig PK, Woosley RL, Zamani K, et al. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52 (3):231-8.
108. Jurima-Romet M, Crawford K, Cyr T, Inaba T. Terfenadine metabolism in human liver. In vitro inhibition by macrolide antibiotics and azole antifungals. *Drug Metab Dispos.* 1994;22 (6):849-57.
109. Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. *Curr Med Chem.* 2008;15 (21):2173-91.
110. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47 (4):217-30.
111. Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf.* 2001;24 (2):119-47.
112. Corsico AG, Leonardi S, Licari A, et al. Focus on the cetirizine use in clinical practice: a reappraisal 30 years later. *Multidiscip Respir Med.* 2019;14:40.
113. Ghosal A, Gupta S, Ramanathan R, et al. Metabolism of loratadine and further characterization of its in vitro metabolites. *Drug Metab Lett.* 2009;3 (3):162-70.
114. Hashizume T, Imaoka S, Mise M, et al. Involvement of CYP2J2 and CYP4F12 in the metabolism of ebastine in human intestinal microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300 (1):298-304.

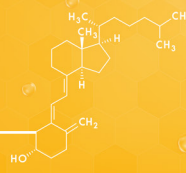


115. Rumore MM. Clinical pharmacokinetics of chlorpheniramine. *Drug Intell Clin Pharm.* 1984;18 (9):701-7.
116. Akamine Y, Yasui-Furukori N, Uno T. Drug-Drug Interactions of P-gp Substrates Unrelated to CYP Metabolism. *Curr Drug Metab.* 2019;20 (2):124-129.
117. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16 (14):1999-2005.
118. Xiong Y, Yuan Z, Yang J, et al. CYP3A5*3 and MDR1 C3435T are influencing factors of inter-subject variability in rupatadine pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;41 (2):117-24.
119. Richards DA. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of cimetidine and ranitidine. *J Clin Gastroenterol.* 1983;5(Suppl 1):81-90.
120. Saarem K, Pedersen JI. Sex differences in the hydroxylation of cholecalciferol and of 5 beta-cholestane-3 alpha, 7 alpha, 12 alpha-triol in rat liver. *Biochem J.* 1987;247 (1):73-8.
121. Møller UK, Stremy Sv, Jensen LT, et al. Increased plasma concentrations of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein in women using hormonal contraceptives: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2013;5 (9):3470-80.
122. Buchanan JR, Santen R, Cauffman S, et al. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int.* 1986;39:139-44.
123. Cheema C, Grant BF, Marcus R. Effects of estrogen on circulating "free" and total 1,25-dihydroxyvitamin D and on the parathyroid-vitamin D axis in postmenopausal women. *J Clin Invest.* 1989;83:537-42.
124. Nelson ML, Blum JM, Hollis BW, et al. Supplements of 20 microg/d cholecalciferol optimized serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in 80% of premenopausal women in winter. *J Nutr.* 2009;139 (3):540-6.
125. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018;24 (6):659-63.
126. Konda C, Rao AG. Colchicine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76 (2):201-5.
127. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10 Suppl 2:S1-95.
128. Warren RB, Reich K, Langley RG, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol.* 2018;179 (5):1205-7.
129. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18 (1):147-58.
130. D'Ippolito D, Pisano M. Dupilumab (Dupixent): An Interleukin-4 Receptor Antagonist for Atopic Dermatitis. *P T.* 2018;43 (9):532-5.
131. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23 Suppl 2:1-70.
132. Facheris P, Valenti M, Pavia G, et al. Brodalumab: A new way to inhibit IL-17 in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33 (3):e13403.
133. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, Jimenez P. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68 (1):61-76.
134. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2017;77 (4):459-72.



135. Neema S, Mukherjee S, Vasudevan B, et al. Vitamin D Deficiency After Oral Retinoid Therapy for Ichthyosis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32 (4):e151-5.
136. Fadel L, Rehó B, Volkó J, et al. Agonist binding directs dynamic competition among nuclear receptors for heterodimerization with retinoid X receptor. *J Biol Chem.* 2020;295 (29):10045-61.
137. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res.* 1998;13 (3):325-49.
138. Frankel TL, Seshadri MS, McDowall DB, Cornish CJ. Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. *J Nutr.* 1986;116 (4):578-87.
139. Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, Folsom AR. Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Osteoporos Int.* 2004;15 (7):552-9. Michaëlsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med.* 2003;348 (4):287-94.
140. Armağan G. Systemic Retinoids. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2016; 50 (1): 22-5.
141. Acitretin. Product Monograph. Allergan Inc. 85 Enterprise Blvd., Suite 500 Markham, Ontario L6G 0B5. Date of Preparation: August 10, 2018. 29.05.2021 tarihinde https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040117.PDF tarihinde ulaşılmıştır.)
142. Isotretinoin Drug Interactions. Treatment Options. (27.06.2021 tarihinde [https:// www.drugs.com/drug-interactions/isotretinoin.html](https://www.drugs.com/drug-interactions/isotretinoin.html) adresinden ulaşılmıştır).
143. El-Hamd MA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Aly SS. Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin. *J. Cosmet. Dermatol.* 2019;18 (1):16-20.
144. Miziołek B, Bergler-Czop B, Stańkowska A, Brzezińska-Wcisło L. The safety of isotretinoin treatment in patients with bone fractures. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36 (1):18-24.
145. Ertugrul DT, Karadag AS, Tural E, Akin KO. Therapeutic hotline. Does isotretinoin have effect on vitamin D physiology and bone metabolism in acne patients? *Dermatol Ther.* 2011;24 (2):291-5.
146. Müllkoğlu C, Karaosmanoğlu N. Effect of Serum 25 Hydroxy Vitamin D Level on Isotretinoin-Induced Musculoskeletal Symptoms: A Cross-Sectional Study. *Sci Rep.* 2020;10 (1):2245.
147. Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol.* 2021;60 (4):451-60.
148. Calcipotriene topical Interactions (27.06.2021 tarihinde https://www.drugs.com/drug_interactions.html adresinden ulaşılmıştır).
149. Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, et al. Evidence of Drug-Nutrient Interactions with Chronic Use of Commonly Prescribed Medications: An Update. *Pharmaceutics.* 2018;10 (1):36.

BÖLÜM 50



D VİTAMİNİ İNTOKSİKASYONU

Bedriye Müge SÖNMEZ¹

EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Uluslararası tedavi kılavuzlarına göre, 50 yaşına kadar olan kişiler için gerekli günlük diyet değeri, güneşe maruz kalma durumuna bakılmaksızın 5 mcg, 50-70 yaş arası kişiler için 10 mcg, >70 yaş için ise 15 mcg'dir ve 60 yaşına kadar sağlıklı popülasyon için hedef serum D vitamini düzeyi 20 ng/ml, risk grupları (gebelik ve emzirme, yaşlılar, raşitizm/osteomalazi, osteoporoz, düşme ve kırık öyküsü, hiperparatiroidizm, inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kronik böbrek hasarı ve malabsorpsiyon sendromları olan kişiler) için ise 30-60 ng/ml'dir, 100 ng/ml'nin üzerindeki değerler ise yüksek toksisite riski oluşturur. Genel olarak ise D vitamini için günlük doz yetişkinler için 15 mcg'dır (600 IU), ancak terapötik dozlar bazen günde 125 mcg'ı (5000 IU) aşabilmektedir (1, 2). >100 ng/mL (250 nmol/L) serum vitamin D seviyeleri hiperDvitaminoz (HDV), >150 ng/mL (375 nmol/L) seviyeler ise vitamin D intoksikasyonu (VDİ) olarak isimlendirilmektedir (3).

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, mugesonmez06@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-3970-8922



KAYNAKLAR

1. de Paula ALT, Gonzaga WPF, Oliveira LM, et al. Exogenous intoxication by non-prescribed use of vitamin D, a case report. *BMC Geriatr.* 2020;20 (1).
2. Petrino R, Marino R. Fluids and Electrolytes. In: Tintinalli JE, editor. *Tintinalli's Emergency Medicine A comprehensive study guide.* 9 ed. New York: McGraw Hill; 2020.
3. Caglar A, Caglar HT. Vitamin D intoxication due to misuse: 5-year experience. *Arch Pediatr.* 2021;28 (3):222-5.
4. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2016;37 (5):521-47.
5. Holick MF. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and up-to-date perspective. *Mayo Clin Proc* 2015;90:561-4.
6. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszkiwicz J, et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:550.
7. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008;88 (2):582S-6S.
8. Masuda S BV, Byford V, Arabian A, et al. Altered pharmacokinetics of 1,25-dihydroxyvitaminD3 and 25-hydroxyvitaminD3 in the blood and tissues of the 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1) null mouse. *Endocrinology* 2005 (146):825-34.
9. Anil Kumar Gupta VJ, Sakul, et al. Hypervitaminosis D and Systemic Manifestations: A Comprehensive Review. *JIMSA* 2014;27.
10. Turner JJO. Hypercalcaemia - presentation and management. *Clin Med (Lond).* 2017;17 (3):270-3.
11. Alfaraj DN, Wilson MP, Akeely Y, et al. Psychiatric Emergencies for Clinicians: Emergency Department Management of Hypercalcemia. *J Emerg Med.* 2018;55 (5):688-92.
12. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Nephrocalcinosis and Acute Phosphate Nephropathy.* *Am J Kidney Dis.* 2017;69 (3):e17-e8.
13. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14 (2):115-25.
14. Soar J, Berg KM, Andersen LW, et al. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation.* 2020;156:A80-A119. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000893>.
15. Carone L, Oxberry SG, Twycross R, et al. Furosemide. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52 (1):144-50.