



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**D VİTAMİNİ RESEPTÖRÜ VE D VİTAMİNİ BAĞLAYICI  
PROTEİN GEN POLİMORFİZMLERİNİN (rs2228570, rs1544410,  
rs7041 ve rs4588)'in AĞIZ ve DİŞ SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

BAŞAK FUNDA EKEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEMEL TIP BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

(ORAL BİYOLOJİ PROGRAMI)

DANIŞMAN

DOÇ.DR.KORKUT ULUCAN

2018- İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**D VİTAMİNİ RESEPTÖRÜ VE D VİTAMİNİ BAĞLAYICI  
PROTEİN GEN POLİMORFİZMLERİNİN (rs2228570,rs1544410,  
rs7041 ve rs4588)'in AĞIZ ve DİŞ SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

BAŞAK FUNDA EKEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEMEL TIP BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

(ORAL BİYOLOJİ PROGRAMI)

DANIŞMAN

DOÇ. DR. KORKUT ULUCAN

2018 –İSTANBUL



## TEZ ONAYI

### TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Programın seviyesi : Yüksek Lisans  
Anabilim Dalı : Temel Tıp Bilimleri  
Tez Sahibi : Başak Funda Eken  
Tez Başlığı : D Vitamini Reseptörü ve D Vitamini Bağlayıcı Protein Gen Polimorfizmlerin (rs2228570, rs1544410, rs7041 ve rs4588) Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi  
Sınav Yeri : Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı  
Sınav Tarihi : 10.05.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

#### Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç.Dr. Korkut ULUCAN

#### Kurumu

Marmara Üniversitesi

#### İmza



#### Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç.Dr. Korkut ULUCAN

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Tanju KADİR

Marmara Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Onur EROĞLU

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 24.05.2018 tarih ve 21. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Göksel ŞENER  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı

BAŞAK FUNDA EKEN

İmza



## TEŞEKKÜR

*2013 yılında lisans eğitimimden başlayıp bugünlere kadar akademik anlamda her gün biraz daha fazla bilgi öğrendiğim, her zaman beni sabırla dinleyerek yol gösteren, örnek aldığım, çalışmakta olduğum danışman hocam Doç. Dr. Sayın Korkut ULUCAN'a,*

*Yüksek Lisans programına başladığım ilk günden itibaren beni iyi bir şekilde yetiştirmeye çalışan Marmara Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Tanju KADİR'e, Marmara Üniversitesi Öğretim Üyesi Dr. Sayın Ahmet ÇORAK'a,*

*Yeditepe Üniversitesi Öğretim Üyesi Dr. Deniz KIRAC'a,*

*Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bilişim Koordinatörü Sertaç SIRMA'ya*

*Çalışmalarında desteği geçen tüm arkadaşlarıma,*

*Benim bugünlere gelmemde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her türlü özveriye gösteren canımdan çok sevdiğim annem Sevim EKEN, babam Orhan EKEN'e, ablam Fulya KAHRAMAN'a,*

*Teşekkürü borç bilirim...*

**Başak Funda Eken**

*Bu tez Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-YLP-070617-0353 numaralı proje ile desteklenmiştir.*

## İÇİNDEKİLER

### EK 1. TEZ ONAY SAYFASI

### EK 2. BEYAN FORMU

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Vitaminler .....	4
2.2. D vitamininin Yapısı .....	4
2.3. Vitamin D'nin Biyokimyası ve Fizyolojisi .....	5
2.3.1. D vitamini Formları .....	5
2.3.1.1. D <sub>2</sub> vitamini (ergokalsiferol) .....	5
2.3.1.2. D <sub>3</sub> vitamini (kolekalsiferol) .....	6
2.3.2. D vitamini Sentezi .....	7
2.4. D Vitamini Reseptör Yapısı .....	8
2.4.1. D vitamini reseptörü'nün etki mekanizması.....	9
2.4.2. Vitamin D reseptör gen yapısı .....	11
2.4.3. D vitamini bağlayıcı protein .....	12
2.5. D vitamini'nin Kas Metabolizması ile İlişkisi .....	13
2.6. D Vitamini'nin Kemik ile ilişkisi.....	13

2.7. D vitamini'nin Serumdaki Konsantrasyonu.....	14
2.8. D Vitamini ve Hastalıklarla İlişkisi .....	15
2.8.1. D vitamini ve infeksiyon hastalıkları .....	15
2.8.2. D vitamini ve otoimmünite.....	15
2.8.3. D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar.....	17
2.8.4. D vitamini ve kronik böbrek hastalığı .....	18
2.8.5. D vitamini ve astım .....	18
2.8.6. D vitamini ve diabetes mellitus .....	19
2.8.7. D vitamini ve obezite .....	19
2.8.8. D vitamini ve MS .....	20
2.8.9. D vitamini ve Renin anjiyotensin sistemi (RAS) .....	21
2.8.10. D vitamini eksikliği ve kanser .....	21
2.8.11. D Vitamini ve Parkinson hastalığı.....	22
2.8.12. D vitamini ve Alzheimer hastalığı.....	23
2.8.13. D vitamini ve ALS .....	23
2.9. D vitamin'in Diş ve Oral Hijyenle ile ilişkisi .....	23
2.9.1. D vitaminin oral dokulara ve diş gelişimine etkisi.....	23
2.9.1.1. D vitamini ve periodontal hastalıklar.....	24
2.9.1.2. D vitamini ve çenelerde bifosfonatlara bağlı olarak görülen osteonekroz .....	25
2.10. D vitamini ve Sporcu Sağlığı .....	25
2.11. Sporcularda Ağız ve Diş Sağlığı .....	27
2.11.1. Sporcularda egzersizin tükürük alfa amilaz aktivitesi üzerine etkisi .....	28
2.12. D vitamini Reseptörlerinin Atletik Performans Üzerine Etkisi .....	29
2.13. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP) .....	31
2.13.1. VDR rs2228570 polimorfizmi.....	31
2.13.2. VDR rs1544410 polimorfizmi.....	32
2.13.3. D vitamini bağlayıcı protein (rs 4588 ve rs7041) polimorfizmleri .....	33
2.14. Diş Çürükleri.....	33
2.14.1. Diş çürüğü etyolojisi.....	34
2.14.2. Diş çürüğü etmenleri .....	35
2.14.2.1. Çevresel faktörler.....	36
2.14.2.1.1. Beslenme alışkanlıkları .....	36
2.14.2.1.2. Hastalıklar, ilaç kullanımı ve sigara tüketimi .....	36
2.14.2.1.3. Fiziksel etmenler .....	36
2.14.2.1.4. Yaş faktörü .....	36
2.14.2.2. Genetik faktörler .....	37



2.14.3. Diş çürüklerinin klinik muayenesi .....	38
2.14.3.1. Diş çürüklerinin belirlenmesi.....	38
2.14.3.1.1. DMFT indeksi (Çürük, Eksik, Dolgulu Diş sayısı) .....	38
2.14.3.1.2. DMFS indeksi .....	38
2.15. Reel -Time Genotipleme .....	39
2.15.1. TagMan® probe yöntemi .....	39
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>41</b>
3.1. Gereçler .....	41
3.1.1. Kullanılan Aletler .....	41
3.1.2. Kimyasal Maddeler .....	42
3.1.2.1. Kullanılan ticari kitler .....	42
3.1.3. Kullanılan genotiplerin dizi sekansı .....	42
3.1.4. Kullanılan bilgisayar programları .....	43
3.2. Yöntemler.....	43
3.2.1. Örneklem grubunun oluşturulması .....	43
3.2.2. Ön işlemler .....	43
3.2.3. Kandan DNA izolasyonu.....	44
3.2.4. Reel- Time PCR .....	45
3.2.5. DMFT ölçeği .....	48
3.2.6. Bilgilendirilmiş olur formu .....	48
3.2.7. Etik kurul onayı .....	48
3.2.8. Bapko projesi.....	48
3.2.9. İstatistiksel analizler .....	48
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>49</b>
4.1. Genotip Bulguları.....	49
4.2. DMF-T Oral Hijyen Değerlendirilmeleri.....	54
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR .....</b>	<b>58</b>
5.1. VDR geni rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerin ağız ve diş sağlığı üzerine etkisi .....	58
5.2 VDR bağlayıcı proteinlerinden rs4588 ve rs7041 polimorfizmlerin ağız ve diş sağlığı üzerine etkisi.....	61
5.3. VDR geni rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmleri ile DMF-T ilişkisi .....	62

5.4. <i>VDR</i> geni rs7041 ve rs4588 polimorfizmleri ile DMF-T ilişkisi .....	63
5.5 D vitamini reseptörü rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerin atletik performansa etkisi .....	64
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>67</b>
<b>EK 3: ETİK KURUL .....</b>	<b>87</b>
<b>EK 4: BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU .....</b>	<b>88</b>
<b>EK 5:ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>92</b>
<b>EK 6:ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ.....</b>	<b>93</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

**A:** Adenin

**BL:** Binding buffer

**BMD:** Kemik mineral yoğunluğu

**BW:** Wash buffer-1

**C:** Sitozin

**°C :**Santigrat derece

**cm:** Santimetre

**dk:** Dakika

**dl:** Desilitre

**DBP:** D vitamini bağlayıcı protein

**DMFT:** Çürük, Eksik, Dolgulu Diş sayısı

**dH<sub>2</sub>O:** Distile su

**DNA:** Deoksiribonükleik Asit

**G:** Guanin

**GDNF:** Glial kökenli nörotrofik faktör

**kb:** Kilo baz (1000 nükleotid)

**KCl :**Potasyum klorür

**kg:** Kilogram

**M :** Molar

**MgCl<sub>2</sub>:** Magnezyum klorür

**m<sup>2</sup>:** Metre kare

**ml:** Mililitre

**mg:** Miligram

**mm:** Milimetre

**mM:** Milimolar

**nm:** Nanometre

**NaCl :** Sodyum klorür

**NaOH :** Sodyum hidroksit

**ng :** Nanogram (Gram'ın milyarda biri)

**NGF:** Nöron büyüme faktörü

**NH<sub>4</sub>Cl :** Amonyum klorür

**Nm :** Nanomol

**PTH:** Paratiroid hormon

**RT-PZR:** Gerçek zamanlı Reel Time PCR

**Rpm:** Dakikada dönme hızı

**SP:** Kronik periodontitis

**T:** Timin

**UV:** Ultraviyole

**VDR:** Vitamin D Reseptörü

**VIC:** 4,7,2'-trichloro-7'-phenyl-6-carboxyfluorescein

**% :** Yüzde

**7DHC:** 7 Dehidrokolesterol

**25(OH)<sub>2</sub>D:** 1,25 Dihidroksi D vitamini, Kalsitriol

**25(OH)D:** 25 Hidroksi D vitamini, Kalsidiol

**1,25(OH)D:** 1,25 dihidroksi vitamin D

**1,24 (OH)D:** 1,24 dihidroksi vitamin D

**χ<sup>2</sup>:** ki kare

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: D vitamini yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması (De Luca,2004)

Şekil 2: Vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> Formlarının Yapısal Farkı (Naylor ve ark.,2011)

Şekil 3: Vitamin D Metabolizması (Özkan ve Döneray, 2011).

Şekil 4: VDR proteinin DNA'ya bağlanarak genin düzenlenmesi (<http://roxana-chong.blogspot.com>)

Şekil 5 : D vitaminin etki mekanizması (Scragg ve ark., 2007)

Şekil 6: VDR geninin kromozomdaki yeri ([www.genecards.org](http://www.genecards.org))

Şekil 7 : VDR'nin immun sistemdeki rolü (Mora ve ark., 2008).

Şekil 8 : VDR geni ve polimorfizmleri (Nejentsev ve ark., 2004)

Şekil 9:7500 Fast Reel Time PCR (Applied Biosystems) cihazı

Şekil 10: rs2228570 Reel -Time PCR görüntüsü

Şekil 11:rs7041 Reel -Time PCR görüntüsü

Şekil 12:DMFT formu

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1: Reel-Time PCR avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması**

**Tablo 2: Reel-Time PCR metodunda VDR *FokI* (rs 2228570) tek nükleotid değişimi VIC-FAM**

**Tablo 3: Reel-Time PCR metodunda VDR *BsmI* (rs1544410) tek nükleotid değişimi VIC-FAM**

**Tablo 4: Reel-Time PCR metodunda D vitamini bağlayıcı protein (rs 7041) polimorfizmin tek nükleotid değişimi VIC-FAM**

**Tablo 5: Reel-Time PCR metodunda D vitamini bağlayıcı protein (rs 4588) tek nükleotid değişimi VIC-FAM**

**Tablo 6: *FokI* (rs2228570), *BsmI* (rs1544410) ve VDR Binding Protein (rs7041 ve rs4588) Reel Time PCR Protokolü**

**Tablo 7: Analiz edilen *FokI* (rs2228570) polimorfizminin atletlerdeki dağılımı**

**Tablo 8: Analiz edilen *BsmI* (rs1544410) polimorfizminin atletlerdeki dağılımı**

**Tablo 9: Analiz edilen D vitamini bağlayıcı protein rs4588 polimorfizminin atletlerdeki dağılımı**

**Tablo 10: Analiz edilen D vitamini bağlayıcı protein rs7041 polimorfizminin atletlerdeki dağılımı**

**Tablo 11: *FokI* (rs2228570) ve *BsmI* (rs1544410) polimorfizimlerin atletlerdeki kombine dağılımı**

**Tablo 12: rs4588 ve rs7041 polimorfizimlerin atletlerdeki kombine dağılımı**

**Tablo 13: D vitamini reseptör geni rs2228570 polimorfizmin genotip ve DMFT değerleri**

**Tablo 14: D vitamini reseptör geni rs 1544410 polimorfizmin genotip ve DMFT değerleri**

**Tablo 15: D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs 7041 polimorfizmin genotip ve DMFT değerleri**

**Tablo 16: D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs 4588 polimorfizmin genotip ve DMFT Değerleri**

**Tablo 17:Çalışmamıza katılan sporcuların genotip ve DMFT Değerleri DMFT değerleri**



## **D Vitamini Reseptörü ve D Vitamini Bağlayıcı Protein Gen Polimorfizmlerinin (rs2228570, rs1544410, rs7041 ve rs4588)'in Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi**

**Öğrencinin Adı:** Başak Funda Eken

**Danışmanı:** Doç. Dr. Korkut Ulucan

**Anabilim Dalı:** Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı

### **ÖZET**

**Amaç:** Tezimizde kısa ve uzun mesafe koşucularında D vitamini reseptör geni rs2228570 ve rs1544410 ile D vitamini bağlayıcı protein geni rs7041 ve rs4588 polimorfizmlerinin ağız ve diş sağlığı üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 13-15 yaş arası 24 atlet katıldı. DNA izolasyonun ardından genotiplendirme gerçek zamanlı PCR metodu ile gerçekleştirildi. Ağız sağlığının tespitinde ise DMFT indeks ölçüğü kullanıldı.

**Bulgular:** D vitamini reseptörlerinden *FokI* (rs2228570) polimorfizminin CC,CT ve TT genotiplerinin sayı ve yüzdeleri sırasıyla 9 (%38), 4 (%16), 11(%46), C ve T alleleri ise sırasıyla 22 (%44) ve 26 (%54) olarak bulunmuştur. *Bsm I* (rs1544410) polimorfizminin AA, AG, GG genotipleri için sayı ve yüzdeleri sırasıyla 8 (%33), 13 (%54) ve 3(%12) olarak bulunurken, A ve G alleleri ise 29 (%60) ve 19 (%40) olarak bulunmuştur. D vitamini bağlayıcı protein geni rs4588 polimorfizmi için GG ve GT genotiplerinin sayı ve yüzdeleri 15 (%62) ve 9 (%38) bulunurken TT genotipine rastlanılmamıştır. G ve T alleleri 39 (%81) ve 9 (%19) olarak bulunmuştur. rs7041 polimorfizmi için CC, AC ve AA genotiplerinin sayı ve yüzdeleri 9 (%37,5), 9 (%37,5), 6 (%25) olarak bulunurken, C ve A allelerinin 27 (%56) ve 21 (%44) dir. DMFT sayıları bakımından 8 sporcu 2-4 değerine sahip iken DMFT 10 ve üzerinde değeri iki sporcuda görülmüştür.

**Sonuçlar:** D vitamini reseptör ve D vitamini bağlayıcı gen polimorfizmleri açısından gerek genotip, gerekse allel dağılımları açısından istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık gözlenmemiştir. İlgili parametrelerin sporcuların ağız ve diş sağlığına olan etkilerinin daha net belirlenebilmesi için yüksek verili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** VDR, Ağız Sağlığı, DMFT, D vitamini, Polimorfizm



# **The Effect Of Vitamin D Receptor And Vitamin D Binding Protein Gene Polymorphisms (rs2228570, rs1544410, rs7041 and rs4588) On Oral And Dental Health**

**Student Name:** Başak Funda Eken

**Advisor:** Doç. Dr. Korkut Ulucan

**Department:** The Basic Science Department

## **ABSTRACT**

**Introduction:** In our study, we aimed to investigate the effect of D vitamin receptor gene rs2228570 and rs1544410 polymorphisms and vitamin D receptor-binding protein gene rs7041 and rs4588 polymorphisms on oral and dental health in patients with short and long distance runners.

**Materials and Methods:** 24 athletes aged between 13 and 15 participated in our work. Following DNA isolation, genotyping was performed by real-time PCR method. DMFT index scale was used to determine the oral health.

**Results:** The numbers and percentages of CC, CT and TT genotypes of FokI (rs2228570) polymorphism were 9 (38%), 4 (16%), 11 (46%) and 22 (44%) and 26 (54%) for C and T alleles, respectively. Numbers and percentages of BsmI (rs1544410) polymorphism for AA, AG and GG genotypes were found to be 8 (33%), 13 (54%) and 3 (12%), respectively, while A and G alleles were as 29 (60%) and 19 (40%). The numbers and percentages of GG and GT genotypes for the vitamin D binding protein gene rs4588 polymorphism were 15 (62%) and 9 (38%), respectively. No TT genotype was detected. G and T alleles were found in 39 (81%) and 9 (19%) athletes. The numbers and percentages of CC, AC and AA genotypes for rs7041 polymorphism were 9 (37.5%), 9 (37.5%) and 6 (25%). C and A alleles were counted as 27 (56%) and 21 (44%). In terms of DMFT numbers, 8 athletes had a value of 2-4, while only two athlete had 10 or above value.

**Conclusions:** There was no statistically significant difference in terms of genotype and allele distributions in terms of vitamin D receptor gen and vitamin D binding gene polymorphisms. There is a need for high-throughput studies to have more informative knowlegde to determine the effects of relevant parameters on oral and dental health of athletes.

**Key Word :** VDR, Oral Health, DMFT, Vitamin D, Polymorphism

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme, gelişme, hayati fonksiyonların devamı için gerekli olan ve az miktarları ile hücre metabolizmasında önemli rol oynayan, tepkimeleri uyaran organik bileşikler vitaminlerdir. Bu nedenle vücudumuzun ihtiyacı olan vitaminlerin dengeli şekilde tüketilmesi gerekmektedir. D vitamini sadece Ca ve kemik metabolizmasına etkisinin yanında otoimmün hastalıklar, multiple skleroz, şeker hastalığı, farklı kanser çeşitleri, diş çürük oluşumu gibi durumlarda etkisinin olabileceği düşünülmektedir (Oren ve ark.,2010). D vitamini eksikliğinin yol açtığı metabolizma problemleri düşünüldüğünde D vitaminin dokulara taşınmasında ve reseptörüne ulaşması önemlidir. Bu açıdan bakıldığında reseptörü üzerindeki fonksiyonel polimorfizmler D vitamini metabolizması için önem taşımaktadır.

D vitamini hücre içindeki aktivitesini reseptörüne bağlanarak gerçekleştirmektedir. D vitamini reseptör genindeki *FokI*, *BsmI*, *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmleri ile diş çürüğü ve ve periodontitis gibi ağız sağlığını etkileyen durumlar arasında bağlantı olabileceği düşünülmüştür (Gunes ve ark., 2008).

VDR geni üzerinde bulunan rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmleri ve D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs7041 ve rs4588 polimorfizmleri ile yapılan çalışmalar ağız ve diş sağlığı ile ilişkilendirilmiştir. Düzenli egzersiz yapan bireylerin ve sporcuların metabolizmalarının farklı olmasından dolayı toplumda gözlenen birçok verinin düzenli egzersiz yapanlarda daha farklı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda ilgili polimorfizmlerin Türk atletlerdeki diş çürüğü, DMF-T indeksi ve ağız diş sağlığı, oral hijyen bakımından etkileri araştırılmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Vitaminler**

Vitaminler doğal olarak besinler içerisinde yer alan, büyüme, gelişme, hayati fonksiyonların devamı için gerekli olan ve az miktarları ile hücre metabolizmasında önemli tepkimeleri uyaran organik bileşiklerdir. Vitaminler enerji kaynağı ve yapı taşı olarak kullanılmazlar. Vitaminler karbonhidratlar, yağlar, proteinlerin enerji açığa çıkaran reaksiyonlarında katalizör olarak görev yapmaktadırlar (Güngör, 2003). Sindirim kanalı ya da parantel yoldan vücuda dahil olabilmektedirler.

Vitaminlerin günlük gereksinimi ancak dengeli beslenme sonucunda karşılanmaktadır.Vitaminlerin eksiklik ya da fazlalıklarında vücudun bazı organlarında, ağız boşluğunda, dişlerde çeşitli hastalıklara neden olmaktadırlar.

### **2.2. D vitamininin Yapısı**

D vitamini, sterol yapılı bir molekül olup yağda çözünen vitaminler arasındadır ve vücutta birçok metabolizmada rol aldığı bilinmektedir (Holick, 2007).

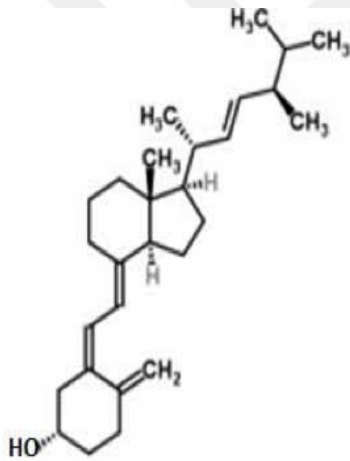
D vitamini, vitamin olarak 1919-1920'lerde ilk kez sınıflandırılmıştır. Diyetteki bir vitamin eksikliğinden Sir Edward Mellanby'nin köpekler üzerinde yapılan araştırmada riketsin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Hochberg, 2004). 1923'de Goldblatt ve Soames tarafından yapılan çalışmada, deride D vitaminin öncülü bulunduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitaminlerden D vitaminin üretildiğini tespit etmişlerdir (Goldblatt ve ark.,1923).

D vitamininin yağ hücrelerinde depolanabilmesi, vücutta kolesterolden sentez edilebilmesi, mineral dengesinin korunmasındaki regülatör görevleri, üretildiği dokudan farklı vücut bölgelerinde görev yapabilmesi ve kan dolaşımına gerektiği zamanda verilebilmesi ve mineral dengesindeki düzenleyici görevlerinden dolayı hormon olarak kabul edilmektedir (Sözen, 2011). Windous ve ark. 1932'de Almanya'da yaptıkları çalışmada UV ışınları sayesinde ergosterolun ve derideki 7-

dehidrokolekalsiferolun D<sub>2</sub> vitamini formundan D<sub>3</sub> vitaminine dönüştüğünü belirtmişlerdir (Windaus ve ark.,1932).

### 2.3. Vitamin D'nin Biyokimyası ve Fizyolojisi

D vitamini; dört halkadan oluşmaktadır. B halkasındaki 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbon atomları arasında ikişer çift bağ bulunmaktadır. 9 ile 10. karbon atomları açık halka halinde iken, halkanın diğer A, C, D bölgelerinde ise doygun olan bir halka sistemi ile 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan toplamda 27 C'lu yağda çözünen sterol özellikte bir hormondur (De Luca,2004). (Şekil1). Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının en önemli hormonu olan D vitamini'nin 37 metaboliti bulunmaktadır. (Shihadeh,1998).



Şekil 1. D vitamini yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması (De Luca, 2004)

D vitamininin, D<sub>1</sub> (lumisterollü ergokalsiferol), D<sub>2</sub> (ergosterolü ergokalsiferol), D<sub>3</sub> (kolekalsiferol), D<sub>4</sub> (22 dihidrokalsiferol) ve D<sub>5</sub> (sitokalsiferol) olmak üzere 5 formu bulunmaktadır.

#### 2.3.1. D vitamini Formları

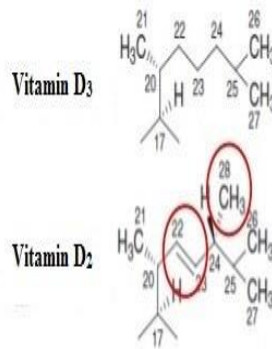
##### 2.3.1.1. D<sub>2</sub> vitamini (ergokalsiferol)

D<sub>2</sub> vitamini, 121°C kaynama noktasına ve D<sub>3</sub> vitamininden farklı olarak dört adet çift bağa sahiptir. D<sub>3</sub> vitamini ile UVB ışını emilimi ile çözünebilirlik özellikleri benzerlik göstermektedir (Zempleni, 2008). Bitkisel kaynaklı maya ve mantarlarda

en fazla bulunan ergosterolün UVB ışınına maruz kalması sonucu oluşmaktadır. Besinler yoluyla alındıktan ve ciltte depolandıktan sonra UVB ışınların etkisi ile derinin stratum basale, stratum spinosum tabakasında ergokalsiferol'e dönüşmektedir (Acarkan, 2015). Doğada pek fazla bulunmadığından bitkilerde ve hayvanlarda pek rastlanılmamaktadır. Karaciğer ve böbreklerde organizmaya girdikten sonra ergokalsiferol, kolekalsiferole benzer şekilde hidroksile olmaktadır.

### 2.3.1.2. D<sub>3</sub> vitamini (kolekalsiferol)

D<sub>3</sub> vitamini, erime noktası 84-85 °C sahiptir. D<sub>2</sub> vitaminin'den farklı olarak molekül içinde üç adet çift bağ barındırır. Suda çözünmediğinden dolayı ısıya, ışığa duyarlıdır ve UV ışınında 265 nm UV absorpsiyonu vermektedir (Rucker, 2001). D vitamini biyolojik olarak inaktif vitamin D<sub>3</sub> yan zincirinde bulunan farklılık nedeniyle değişik formlara sahiptir (Lips,2006). Hayvansal yağlarda en fazla bulunan 7-dehidrokolesterolün UV-B ışınına maruz kalmasıyla oluşan ve depolanabilen vitamin gruplarından biridir. Böbreklerde, bağırsaklarda, kemiklerde, kaslarda ve büyük kısmı da karaciğerde depolanır (Sencer,1981).



**Şekil 2:** Vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> formlarının yapısal farkı (Naylor ve ark., 2011)

Ergokalsiferol, 24. C atomunda metil (CH<sub>3</sub>) grubunun ve 22.ve 23. C atomunda da çift bağ bulunması nedeniyle kolekalsiferol yapısından ayrılmaktadır (Şekil 2).

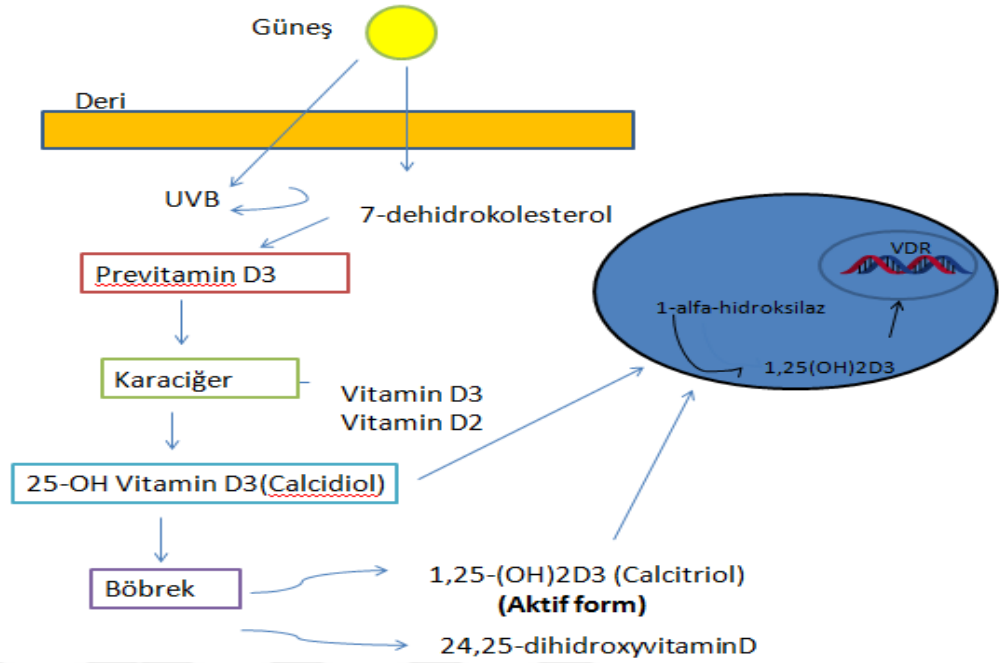
Ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>)'u bitkisel gıdalardan, kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>) ise hayvansal gıdalardan diyetle alınabilmektedir (Naylor ve ark.,2011).

### **2.3.2. D vitamini Sentezi**

D vitamini, derimizin dermis ve epidermis tabakalarında ultraviyole B (UVB) ışınlarının etkisiyle fotokimyasal olarak 7-dehidrokolesterolden D<sub>3</sub> vitamini, (kolekalsiferol) formu şeklinde endojen olarak üretilebilmektedir (Fidan ve ark., 2014). D vitamini endojen olarak hem vücutta sentez edilsin hem de diyetimiz ile alınmış olsun D vitaminin aktif forma geçebilmesi için öncelikle karaciğerde bulunan sitokrom P450 üyesi ailesinin bir üyesi olan 25-hidroksilaz enzimi tarafından 25(OH)D'ye dönüşmesi gerekmektedir. Biyolojik olarak aktif form olan ve kalsitriol olarak da bilinen forma ise böbreklerde bulunan mitokondrial 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1,25 dihidroksivitamin D formuna dönüşmektedir (Wacker ve Holick, 2013) (Şekil 3).

Böbrekte yer alan CYP27B1 hidroksilaz enzim seviyesi, Paratiroid hormon (PTH) tarafından kontrol edilmekte ve paratiroid hormon sentezi hipokalsemi, hipofosfatemi, GH, PRL tarafından bu enzim uyarılarak serumdaki Ca ve P ile regüle edilmektedir.

Osteositlerden salgılanan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), kalsiyum seviyesini düzenlemek için yükselmiş olan PTH ve CYP27B1 hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini baskılamaktadır. Bu enzim, D vitamini reseptörüne uygun bir ligand olup, hedef dokularda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün yönlendirdiği genlerin ekspresyonunu değiştirmektedir (Sözen, 2011).



Şekil 3: D Vitamini Metabolizması (Özkan ve Döneray, 2011).

Aynı zamanda diyetimiz ile alınan D<sub>2</sub> vitamini de 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile kalsidiol olarak adlandırılan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aktif forma dönüştürülür. Yapılan araştırmalar sonucunda diyet ile aynı oranlarda alınan D<sub>3</sub> vitamini, D<sub>2</sub> vitamini miktarına karşı serum 25(OH)D düzeyini %70 oranında arttırdığı belirtilmektedir (De Luca ve ark., 2001).

#### 2.4. D Vitamini Reseptör Yapısı

VDR proteini nükleer hormon reseptör gen ailesinin bir üyesidir. VDR proteini, 48,3 kD ağırlığında moleküler yapıya ve 427 aminoasit uzunluğuna sahiptir. VDR proteini DNA bağlayıcı ve ligand bağlayıcı bölgeler içermektedir (Dayangaç ve ark., 2002). Bu bölgeler steroid hormonlar, vitamin A ve tiroid hormonu için homologtur (Özmen ve Köse, 2008).

D vitamini reseptörleri ayrıca endotel, vasküler düz kas ve kardiyomiyositleri içeren geniş doku dağılımı da göstermektedir (Wang ve ark., 2008). Ayrıca D vitamini reseptörü, kanserojen özellikteki litokolik asit (LCA) ve ikincil safra asidi için reseptör görevi gördüğü bildirilmektedir (Vieth, 1999).

#### 2.4.1. D vitamini reseptörü'nün etki mekanizması

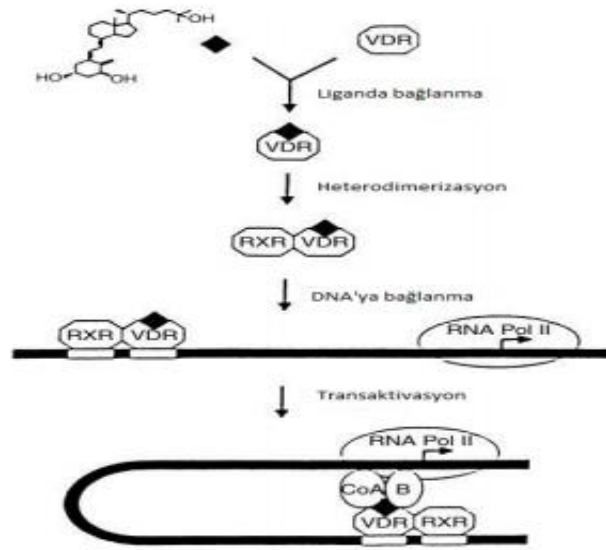
D vitamini kemik ve diş gelişiminde rol oynadığından vitamin biyolojik aktivitesini hücre içerisinde yer alan reseptörüne bağlanarak etkisini göstermektedir (Zhang ve ark., 2009).

D vitamini diğer steroid hormonlarda olduğu gibi nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) yada hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden kalsiyum (Ca) ve klorür (Cl) gibi iyonlarının membran geçişlerini değiştirerek veya hücre içi sinyal iletim molekül miktarlarını (siklik AMP, fosfolipaz C, fosfotidil inositol (PI)-3 kinaz protein kinaz A ve mitojen aktive kinaz) (non-genomik etki) aktive ederek reseptör düzeyindeki etkisini göstermektedir (Tanakol, 2000). Bu etkiler düz kaslar gibi, pankreasın beta hücreleri gibi, monositler gibi hücrelerin üzerinde de aktif non-genomik etkilerini gösterebilmektedir (Holick ve ark., 2008). D vitamini nükleer reseptörü ligandındaki genomik ve non-genomik aktiviteler birbirini bütünleyici niteliktedir. D vitamini reseptör ile uyarıldığı zaman genomik aktivitesinin günlerce devam ettiği ve bu süreçte kaç geni regüle ettiği ise halen belirtilememektedir (Hamilton, 2011).

Aktif formdaki D vitamininin genomik ve non genomik yollarla toplam genomun %0.8-5'ini regüle ettiğini, D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmaları ile vurgulanmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda D vitamininin aktif halinin, hücresel büyümenin düzenlenmesi, membran transportu, DNA onarımı, apoptozis, adezyon ve oksidatif stres, hücresel metabolizma gibi birden fazla olayda görev aldığı belirtilmiştir (Holick ve ark.,2008).

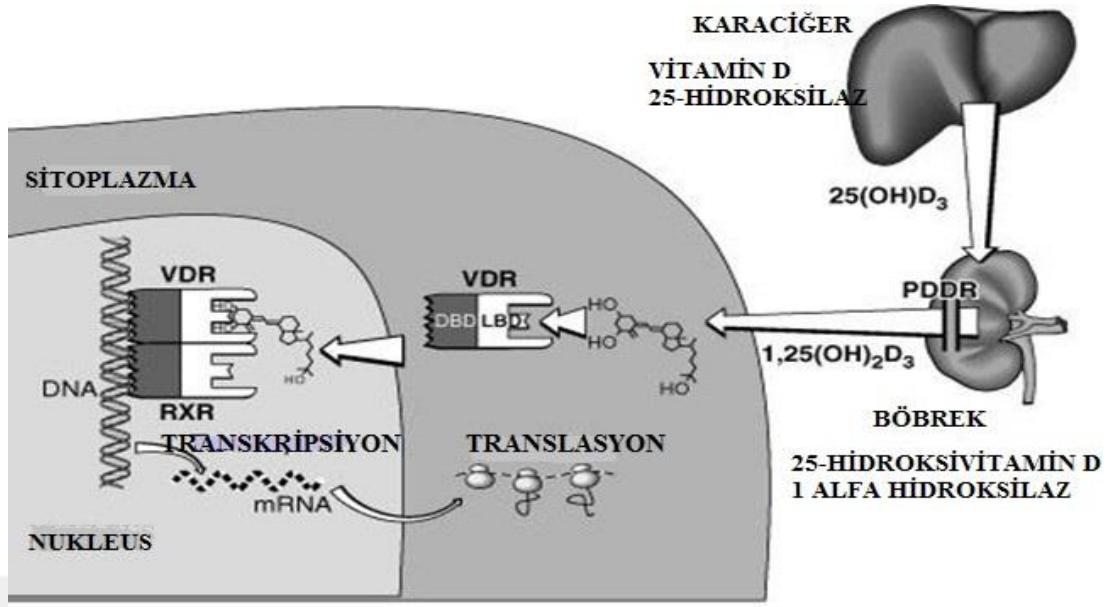
Kemik ve kalsiyum metabolizmasını kontrol etmekte olan D vitamini hormonunun (1,25 dihidroksivitamin D<sub>3</sub>) etki mekanizmasının düzenlenmesini sağlayan VDR proteini bu görevini farklı genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek yapmaktadır. VDR proteini ligand bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeyle hedef gende bulunan vitamin D reseptör elemanına bağlanmaktadır. Bu bağlanmanın gerçekleşmesi için VDR proteinin ilk olarak transkripsiyon başlangıç faktörlerinin bir araya gelmesini sağlayan retionoik asit X reseptörü ile kompleks bir yapı oluşturması gerekmektedir (Dayangaç ve ark.,2002) (Şekil 4).





**Şekil 4:** VDR proteinin DNA'ya bağlanarak genin düzenlenmesi (<http://roxana-chong.blogspot.com>)

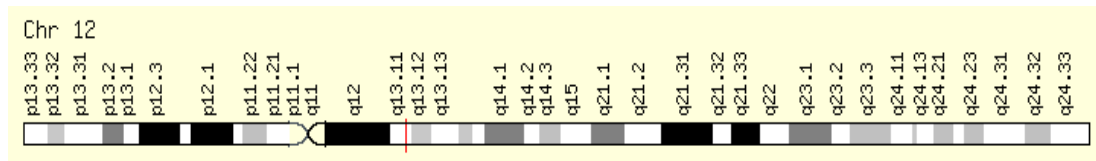
Aktif metabolit 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hücreye girerek nükleer reseptörüne bağlanmaktadır. Bu kompleks yapı retinoid X reseptörü ile heterodimer oluşturarak ilgili gen üzerindeki D vitamini duyarlı elemente bağlanmaktadır (şekil 5). Bu olayı transkripsiyon, translasyon gibi protein sentez mekanizmaları takip eder ve bunun sonucunda da CO<sub>2</sub> bağlayıcı protein ya da osteokalsin gibi proteinler meydana gelmektedir (De Luca ve ark., 2001).



Şekil 5: D vitamininin etki mekanizması (Scragg ve ark., 2007)

#### 2.4.2. Vitamin D reseptör gen yapısı

VDR, 12q13.11'de lokalizedir, 100 kb uzunluğundadır (şekil 6) ve hayli polimorfiktir. VDR geni 11 ekzondan oluşmakta ve genin 1A,1B,1C bölgesinde yer alan ekzonları 5'UTR bölgesini kodlamaktadır. 3 farklı mRNA izoformu 1B ve 1C ekzonlarının farklı splayısı sonucunda oluşmaktadır. Genin ekzon 1A bölgesi, GC bazları açısından zengindir. DNA bağlanma domainini ekzon 2 ve 3, ligand bağlanma bölgesini ise ekzon 4 ve 9 kodlamaktadır (Dayangaç ve ark., 2002). Yapısal gen ürünü proteini ise geriye kalan 8 ekzon (2-9) kodlamaktadır (Audi ve ark., 1999). VDR geni içinde 4 polimorfik bölge bulunmaktadır. VDR geninin önemli varyasyonları, farklı fonksiyonel metabolik mekanizmalara sebep olan *Apal*, *TaqI*, rs1544410 ve rs2228570 gibi polimorfik bölgelerdir (Ulucan ve ark., 2013).



Şekil 6: VDR geninin kromozomdaki yeri (www.genecards.org)

### 2.4.3. D vitamini bağlayıcı protein

D vitamini bağlayıcı protein (VDBP), Gc-globulin grubunun özel bileşeni olarak adlandırılan dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D'nin % 85 ile % 90'ını bağlayan çok fonksiyonlu, 458 aminoasitlik, 54 kDa ağırlığında polimorfik serum proteindir (Powe ve ark., 2011). Karaciğer tarafından salgılanan bu protein, beyin omurilik sıvısı, plazmada ve B lenfositlerinin membranında bulunmakta ve yüzey immünoglobülinler ile etkileşime girerek işlevini gerçekleştirmektedir (Baykara ve ark., 2017).

D vitamini bağlayıcı proteini, D vitamini metabolizmasında ve D vitamini metabolitlerine bağlanıp hedef dokulara taşıyıcı olmasının yanı sıra anti-inflamatuar ve immün düzenleyici işlevlere de sahiptir (Anic ve ark., 2014). Bu genin varyantlarının ayrıca 25-OHD'nin plazma konsantrasyonlarını değiştirdiği gösterilmiştir (Sinotte ve ark., 2009). Diğer önemli görevi ise monomerik yapı olan G-aktin proteinine bağlanarak kan dolaşımına geçmesini engellemektedir. Bu şekilde G-aktin proteininin filament oluşturmasını önleyerek doku ve damarlarda hasar oluşum riskini azaltmaktadır (Tannetta ve ark., 2014).

VDBP, 4q11-q13 kromozomunda bulunan albumin ve  $\alpha$ -fetoprotein genlerini içeren *Gc* geni tarafından kodlanan multigen kümesinin üyesidir. *Gc* geninin 11.ekzonunda yer alan kodon 416'daki GAT>GAG T>G transversiyonu Asp-Glu amino asit dönüşümüne, kodon 420'deki (ACG>AAG) C>A transversiyonu ise Thr-Lys amino asit dönüşümüne neden olarak *Gc1* hızlı (*Gc1F*), *Gc1* yavaş (*Gc1S*) ve *Gc2* olarak adlandırılan VDBP'nin büyük elektroforetik varyantlarını ortaya çıkarmaktadır (Ye ve ark.,2001; Lee ve ark., 2016).

Plazmada bulunan DBP miktarı, sirkulasyondaki D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katı kadardır. D vitamini ve metabolitleri ile DBP' nin %5'i doymuş halde bulunmaktadır. 25(OH)D veya 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin toplam miktarının yalnızca %1'inin serbest halde dolaşımda bulunmuş olması, D vitaminin intoksikasyonuna (zehirlenme) riskine karşı koruyucu bir mekanizma olduğu belirtilmektedir (Barnet ve Klein, 2006).

## 2.5. D vitamin'in Kas Metabolizması ile İlişkisi

VDR (OMIM 601769) ilk kez tavşan kası hücresinde, daha sonra kalp ve düz kaslarda ve deri, kolon, gonadlar gibi çeşitli dokularda da tanımlanmış ancak iskelet kaslarında ise 2001 yılında yapılan çalışmalarda bulunmuştur (Bischoff ve ark., 2001). D vitamini kasın işlevini sırasında, Ca geçişinin regülasyonunda, yüksek enerjili fosfat bileşiklerin üretimi için gerekli olan inorganik fosfatın alınımı ve protein sentezi gibi önemli görevlerde yer almaktadır (Mosekilde, 2005). İskelet kasındaki Ca metabolizmasında D vitamin'in rolü, kasılma ve gevşeme siklusları, sarkoplazmadaki serbest kalsiyum iyonları konsantrasyonuna bağlıdır. Sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyumun verilmesi ve alınması işlevleri gerçekleşmektedir. Bu sarkoplazmik Ca düzeylerindeki değişiklikler kas kasılması ve gevşemesi sırasında olmaktadır. Sarkolemma ve mitokondride yer alan Ca transport sistemleri kas sitoplazmik Ca iyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (Menkes, 1999).

D vitamini eksikliği sonucu proksimal kas güçsüzlüğüne neden olarak düşme riskini arttırmaktadır (Bischoff- Ferrari ve ark., 2004; Broe ve ark., 2007). Ayrıca bireylerin serum 25OHD<sub>3</sub> düzeyi 4 ng/mL'den 40 ng/mL'ye arttırıldığı zaman kasın çalışma hızı ve dayanma gücü artarken, serum 25OHD<sub>3</sub> düzeyi 40 ng/mL'den daha fazla yükseldiğinde ise kasların performans hızı ve dayanma gücü daha da artmaktadır.

## 2.6. D Vitamini'nin Kemik ile ilişkisi

Sağlıklı bireylerde kemik kütlesi farklılıklarını vücut ağırlığı, beslenme ve hormonal, genetik faktörler belirlemektedir. Genetik faktörler %75 oranında bireysel farklılıklarımızı etkileyebilmektedir.

Kemik yoğunluğu, büyüklüğü, kemiğin oluşumu ve yıkımı gibi metabolik olaylardan genetik faktörler sorumlu olduğundan bireysel kemik yoğunluğunu bazı genlerdeki genetik faktörler belirlemektedir (Morrison ve ark., 1994). Ayrıca VDR gen polimorfizmlerin analizleri, VDR genotiplerinin kemik metabolizmasının düzenlenmesi ve büyüme üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Tao ve ark., 1998).

D vitamini serum düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin farklı ırklarda değiştiği gösterilmiştir. İntestinal kalsiyum absorpsiyonundaki azalma

serum 25OHD<sub>3</sub> düzeyi 30 ng/mL altına indiğinde olmakta ve paratiroid hormon salınımı da artmaktadır. Paratiroid hormonu 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımını uyardığında böbrekten Ca emilimini arttırarak, osteoblastlar aktive olabilmektedir. Aktive olan osteoblastlar preosteoklastların, olgun osteoklastlara dönüşümünü sağlamaktadır. Kemikte resorpsiyonunu (emilimini) osteoklastlar arttırarak kan kalsiyumunu'nun devamlılığını sağlamakta, ancak bu olayların uzun sürmesi osteopeni ve osteoporozu neden olarak kemiklerde kırık riskini arttırmaktadır (Sözen, 2011).

## 2.7. D vitamini'nin Serumdaki Konsantrasyonu

Vücudumuzdaki en iyi serum düzeyi 25-hidroksivitamin D'dir. Bu serum düzeyi hem D<sub>3</sub> vitamini, hem de D<sub>2</sub> vitamini metabolizması için ortak bir metabolit olduğundan 25-hidroksivitamin D düzeyleri bireyin genel sağlık durumu hakkında bilgi verebilmektedir.

25-hidroksivitamin D serum konsantrasyonu;

D vitamini eksikliği; < 20 ng/mL

D vitamini yetersizliği; 21-29 ng/mL

D vitamini yeterliliği; > 30 ng/mL

D vitamini intoksikasyonunu (zehirlenme) ise 150-200 ng/mL olması durumunda tanımlanmaktadır (Öngen ve ark., 2008).

D vitamini serum düzeyi 100 nmol/L'nin üzerinde olan bireylerin Güneş ışığını yeterli derecede aldığı yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (Vieth,1999). Güneş ışığına maruziyetin süre ve sıklığının azalması sonucu D vitamini eksikliğini ortaya çıkıldığı da belirtilmektedir (Grant ve ark., 2009).

Güneş ışığına maruz kalma süresi fazla olan orta doğulu kadınlar, İsraili dansçılar ve atletler, Avustralyalı jimnastikçiler, Havaili sörfçüler gibi farklı ırklardan olan sporcularda da D vitamini eksikliği olduğu bildirilmiştir (Hamilton, 2011). Bu durum D vitamini eksikliğini tek sebebinin UV-B ışınları olmadığını, D vitamini eksikliğinde genetik faktörlerinde etkili olabileceğini belirtmektedir.

## 2.8. D Vitamini ve Hastalıklarla İlişkisi

### 2.8.1. D vitamini ve infeksiyon hastalıkları

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>) güçlü bir immünmodülatördür. Yapılan araştırmalar sonucunda D vitamini, sitokin sisteminin, antimikrobiyal peptidlerin ve monosit-makrofaj sistemi üretiminde gerekli ara madde olabileceği düşünülmektedir (Liu ve ark., 2006).

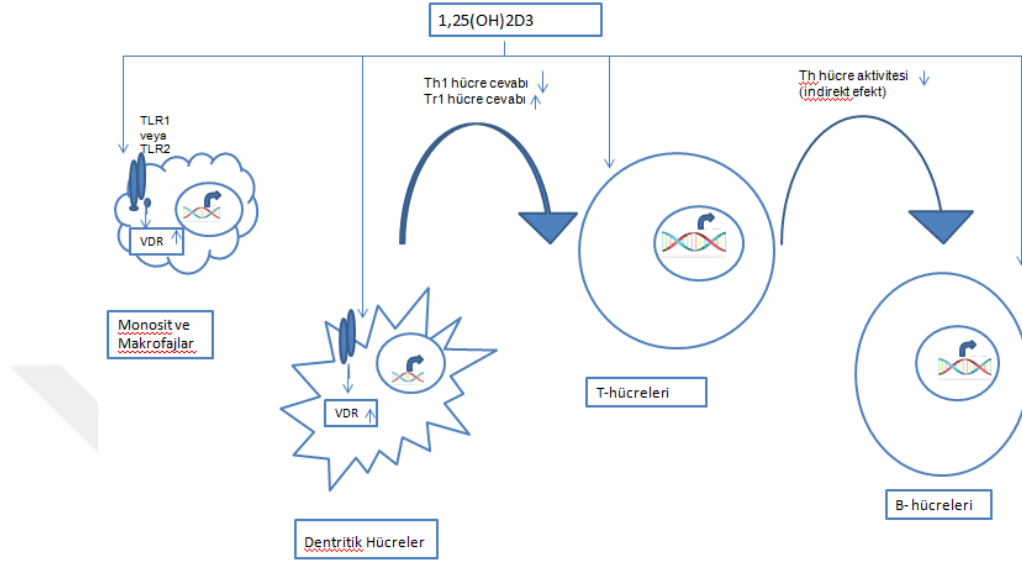
*Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonunu daha hassas ve hastalığı daha ağır geçiren bireylerin 25OHD<sub>3</sub> düzeyinin düşük olmalarının fark edilmesiyle D vitaminin immünmodülatör etkisi ile ilgili kanıtlar gündeme gelmiştir (Nnoaham ve ark., 2008). Yapılan başka araştırmalarda VDR polimorfizmi olanların tüberküloz infeksiyonuna yakalanma ihtimalinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, zenci Amerikalıların D vitamini eksikliği sebebiyle tüberküloz infeksiyonuna yakalanmaları ile açıklanabilmektedir.

VDR geni ve 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> CYP27B1 alfa hidroksilaz geni *M.tuberculosis* veya lipopolisakkaritlerle karşılaştığında makrofajlar ve monositler aracılığıyla “up-regule” edilmektedir. Bu olay sonucunda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımı artmakta ve, infeksiyon ajanlarını tahrip edebilecek bir peptid olan “cathelicidin” sentezi ile sonlanmaktadır. D vitamini eksikliğinde makrofajlar, CYP27B1 hidroksilaz için yetersiz substrat 25OHD<sub>3</sub> var ise lokal olarak yetersiz 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oluşmakta ve oluşan bu yapı 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün, makrofaj Vitamin D reseptörüne bağlanma olasılığını azaltır. Bu durum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> VDR'nin antimikrobiyal genine yöneltilen aktivasyonunu engellemektedir. Bu nedenle monosit ve makrofajlar serum 25OHD<sub>3</sub> düzeyi, 20 ng/mL altına düştüğünde immün yanıtı başlatamamaktadır. 25OHD<sub>3</sub> düzeylerinin etkileri diğer mikrobiyal hastalıklarda da araştırılmaktadır. Örneğin; mevsim değişiklikleri sonucunda serum 25OHD<sub>3</sub> düzeyleri azalarak üst solunum yolu infeksiyonlarına neden olduğu belirtilmektedir (Ginde ve ark., 2009).

### 2.8.2. D vitamini ve otoimmünüte

Aktive olan dendritik hücrelerinin D vitamini sentez etmesinden dolayı D vitamini reseptörü immün regülatör sistemin bir parçasıdır. VDR'ü mononükleer,

dendritik ve antijen sunan hücreler kadar, aktive olan T ve B lenfositlerinde de yer almaktadır. İmmün sistemin geliştiği ve değişime uğradığı merkezler olan primer lenfoid organlarda da (kemik iliği ve timus) VDR gösterilmiştir (şekil7).



**Şekil 7:** VDR'nin immün sistemdeki rolü ( Mora ve ark., 2008).

Monositlerin, dendritik hücelere değişimini ve T hücrelerinin bunlar üzerinde oluşturduğu uyarıcı etkiye in vitro, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> müdahale ettiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dendritik hücre yapısını değiştirmekte ve IL-12 salgılanmasını da bloke etmektedir. Makrofajlar tarafından bakteri ölümünü ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> fagositozu uyarmakta ve dendritik hücrelerin ve makrofajların antijen sunma kapasitelerini süprese etmektedir. Ayrıca makrofajların, lenfositlere antijen sunumu hücre yüzeyinde yer alan MHC-II moleküllerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. D vitamini aynı zamanda B hücresinde antikor üretimini de azaltmaktadır (Sözen, 2011)

Yapılan birçok çalışmada D vitamini bileşiklerinin TH1 ve TH2 hücrelerinin proliferasyonunda uyarıcı veya inhibe etkisinin varlığı gösterilmiş ancak bu bileşiklerin otoimmün hastalık açısından ifadesinin zor olduğu belirtilmiştir (Adorini ve Penna, 2008). Ayrıca T hücresinin sebep olduğu enflamasyonu D vitamini bileşiklerinden olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile süprese edildiğinin keşfedilmesi sonucu, D vitamini otoimmün hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Yang ve ark.,1993).

Bireylerde, immün saldırının nedeni tam olarak açıklanamamış olsa da ancak immün saldırının oluşumunda çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bu nedenle bireyin D vitamini düzeyinin otoimmün sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir. Romatoid artrit hastalığı, multipl skleroz gibi ve barsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkları olan bireylerdeki T hücreleri, iç organlar ve periferik dokularda inflamasyon oluşturmak için immün sistemi uyarmaktadır.

### **2.8.3. D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar**

D vitamini reseptörü kardiyovasküler sisteme ait endotelial hücreler, düz kas hücrelerin de bulunmakta ve aktif D vitamini ile direk olarak etkileşime girebilmektedir. D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantı yapılan birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda belirtilmektedir (Özkan,2010;Holick, 2010). Yapılan çalışmalarda ekvator bölgesinden uzaklaştıkça kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, şeker hastalığı gibi hastalıkların D vitamini eksikliği sonucunda geliştiği gösterilmektedir. Ayrıca inme, kalp yetmezliği, şeker hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olan bireylerde D vitamini seviyesinin düşük düzeyde olduğu belirtilmiştir.

Kronik D vitamini eksikliği sonucu sekonder hiperparatiroidizme gelişmekte ve kardiyovasküler sistemde negatif etki yaratabilmektedir. Kalp krizi, inme ve ölüm riski paratiroidektomi yapılanlarda %40 daha düşük bulunmuştur (Sözen, 2011).

Yapılan diğer bir araştırmada ise PTH düzeyi artan bireylerde, PTH düzeyi azalan bireylere göre mortalite iki katı kadar artabilmektedir. Artan PTH düzeyleri kan basıncında ve miyokard kasılmasında artışa sebep olarak hem sol karıncık hem de damar düz kas artışı, apoptozis ve fibrozisine neden olmaktadır. D vitamini eksikliği veya PTH artışı sonucu hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan bireylerde, kalp kapakçıklarının ve kalp kası kalsifikasyonuna sebep olmaktadır.

Diğer bir öncü çalışmada kalp krizi geçiren 548 hasta üzerindeki izlenim sonucunda; 378 hastada D vitamini seviyesinin düşük olduğu ve D vitamini eksikliğinin kalp rahatsızlığı olan bireylerde ölüm riskini arttırdığı belirtilmektedir (Liu,2010). Diğer araştırmada ise D vitamin eksikliği ile arterlerde kolesterol birikmesi arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (Oh ve ark., 2009).



2010 yılında orta yaşlı ve yaşlı yetişkinler üzerinde İngiltere'de yapılan bir araştırmada, D vitamini seviyesi yeterli düzeyde olduğunda kardiyovasküler hastalıklardan korunma oranının % 33 oranında olduğu sonucuna varılmıştır (Parker ve ark., 2010).

Son zamanlarda yapılan analiz sonucunda bireylere günlük > 500 IU D vitamini verildiğinde mortalite ve kısmen de kardiyovasküler ölüm riski düştüğü tespit edilmiştir. Bu düşüş doğrudan Ca düzeyi ile bağlantılı olmamasına rağmen D vitamini verilmesi, kalsiyum verilmesine göre daha etkin olabilmektedir. Özellikle kronik böbrek hastalığı olan bireylere kalsiyum verilmesi kalp hastalığı riskini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ca tedavisi sonucu serum kalsiyum düzeyi artarak arteriyel kalsifikasyonu da arttırdığı düşünülmektedir (Sarnak ve ark., 2003).

#### **2.8.4. D vitamini ve kronik böbrek hastalığı**

D vitamini, böbrek fonksiyonunun bağımsız bir ifadesi olan albüminin ortaya çıkışını azaltarak böbrekler üzerindeki korumacı etkisinin yanı sıra kan basıncını düşürücü etkisinde de rol oynamaktadır (Vaidya ve ark., 2012). Kronik böbrek rahatsızlığının 3/4. evresinde olan hastalar üzerinde yapılan araştırmada günlük 1650 IU D vitamini verilerek 27 ay boyunca hastaların takibi yapılmıştır. Kardiyovasküler mortalite D vitamini verilen grupta (%21) olarak görülürken, kontrol grubunda ise (%44) oranında olduğu yapılan çalışma sonucunda belirtilmiştir (Lishmanov ve ark., 2013).

#### **2.8.5. D vitamini ve astım**

İn utero D vitaminin de solunum yolu hastalıklarını etkilediği son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda anlaşılmıştır. Yüksek konsantrasyondaki D vitamini düzeylerinin astıma ve vizinge karşı koruyucu etkisinin olduğu gebelik esnasında maternal diyeti değerlendirmek için yapılan çalışmada belirtilmiştir. Gebelik boyunca ayrıca maternal D vitamini düzeyinin artmasının vizing semptomları riskinin azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan diğer bir çalışmada ise ABD'nin kuzeydoğu bölgelerinde yüksek maternal D vitamini alınması sonucu gebelik sırasında tekrarlayıcı vizingi azalttığı tespit edilmiştir (Kumar,2008).

### 2.8.6. D vitamini ve diabetes mellitus

D vitamini reseptörleri, dentritik hücreler, T ve B lenfositleri, makrofajlar gibi özellikle antijen sunan hücreler olmak üzere immun sistem hücrelerinin yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde de tanımlanmıştır (Yanık ve ark., 2015). D vitamini reseptöründe meydana gelen genetik değişiklikler sonucu şeker hastalığı, insülin direnci ve metabolik sendrom vitamini eksikliği ile karakterize olabilmektedir (Chiu ve ark., 2004).

Otoimmün olarak pankreasın beta hücrelerinin tahribatı sonucu gelişen Tip 1 diabetes mellitus (DM) hastalığında genetik faktörler her ne kadar etkili olsa da identik ikizlerde konkordansın (ikizlerde eşlerin hastalanma oranı) düşük olması ve genetik yatkınlığa rağmen çocuklarda bu hastalığın görülmemesinde epigenetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Etkili olan epigenetik faktörlerden birinin de D vitamini olabileceğini düşündüren bazı araştırmalar yer almaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda her iki diyabet tipinde D vitamini eksikliğinin olduğu belirtilmiştir. Tip 1 DM (diabetes mellitus) önlenmesinde D vitamini'nin etkili olduğu, 2000 IU D vitamini verilen 10,366 Finlandiyalı çocuklar üzerinde yapılan çalışmada Tip 1 DM oluşma riskinin yaklaşık olarak %80 oranında azalması sonucu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda 25OHD<sub>3</sub> düzeylerinin de çocuklarda düşük olduğu gösterilmiştir (Hyppönen ve ark., 2001). Benzer şekilde Tip 2 DM'li hastalarda da insülin direncini D vitamini seviyesi düşürmektedir.

### 2.8.7. D vitamini ve obezite

Obez bireylerin fiziksel görüntüleri nedeniyle güneşe fazla çıkmadıkları ve D vitamini metaboliti olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi arttığı zamanda 25OHD<sub>3</sub>'ün hepatik sentezi üzerine negatif etki oluşmaktadır. Bu nedenle yağ dokusunda D vitamini tutulması sonucu metabolik olarak D vitamini kandan arındığı için obezite sonucu D vitamini eksikliği meydana gelmektedir. Obez bireylerde 25OHD<sub>3</sub> düzeyleri düşük oranda iken PTH düzeyleri ise yüksek orandadır. Bu bireylerde 25OHD<sub>3</sub>'ün neden düşük olduğu ise tam olarak belirtilememektedir (Sözen, 2011).

Düşük düzeydeki 25OHD<sub>3</sub> düzeyleri ile obezitenin ilişkili olmasının; yağda eriyen D vitamini'nin deride üretildikten sonra yağ dokusunun aşırı miktardaki

yayılması sonucu dolaşımdan arındırılmaktadır. Bunun sonucunda ileri besleme (feed forward) mekanizmasındaki gibi VDR üzerinden vücut yağının artması sonucu D vitamini eksikliği meydana gelmektedir (Adams ve ark., 2010).

Beden kitle indeksi (BKİ) < 25 ve > 30 olan sağlıklı bireyler bazal metabolizma ve 24 saat'lik D<sub>3</sub> vitamini düzeyleri bütün vücut UV ışınına tabi tutularak ölçülmüştür. UV sonrası bireylerde bazal metabolizma düzeyleri farklı olmamasına rağmen her iki grupta D<sub>3</sub> vitamini düzeyleri artmış; ancak kontrol grubuna göre obezlerin D<sub>3</sub> vitamini düzeyi yüksek olması beklenirken, D vitamini düzeyi %57 daha az oranda olduğu tespit edilmiştir. Obez bireylerin ve kontrollerin derilerindeki 7DHCC düzeyleri ise aynı oranda olduğu tespit edilmiştir (Wortsman ve ark., 2000).

### **2.8.8. D vitamini ve MS**

MS hastalığı, nöronlarının etrafındaki miyelin kılıfına karşı immün yanıtta bozulma ile ortaya çıkan nörodejeneratif ve otoimmün bir hastalıktır (Bol ve ark., 2012). Günümüzde toplumda artan MS hastalığının görülme oranının düşük 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesiyle ilişkilendirilmekte ve D vitamini eksikliğinin MS hastalığı gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir.

D vitamini'nin MS hastalığının oluşumunu engelleyici etkisi bulunmaktadır. MS hastalığının başlangıcından önce D vitamini alımı sonucu hastalığa sebep olan nörodejenarasyon yavaşlamakta ve ilerleyen dönemlerde de hastalığın seyrini etkilemektedir (Dörr ve ark.,2013). MS teşhisi konan hastalarda D vitamini verilmesinin hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı yönünde olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (Minen ve ark.,2011). D vitamini alınımı sonucunda MS hastalarında serum D vitamini seviyenin en az 30 ng/mL olması gerektiği vurgulanmaktadır. Günlük olarak 40.000 ünite D vitamini tedavisi bir yıl boyunca uygulanan MS hastalarının yaklaşık olarak %50'sinde tedavinin etkili olduğu belirtilmektedir (Summerday ve ark., 2012).

### **2.8.9. D vitamini ve Renin anjiyotensin sistemi (RAS)**

D vitamini ile kan basıncı veya plazma renin aktivitesi arasında ters bir ilişki olduğu yapılan epidemolojik ve klinik araştırmalar sonucunda tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği sonucunda, renin anjiyotensin (AII)-Aldosteron sistem (RAS) düzenlenmesi sol karıncık ve düz kas hücrelerinin hipertroflerine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün renin sentezini inhibe ederek ve kan basıncını düşürdüğü vurgulanmaktadır (Sözen,2011). Ekvatorun kuzey ya da güneyinde yaşayan bireylerde kan basıncının yükselmesinin hipertansiyon prevalansı ile ilişkili olduğu bazı çalışmalar ile tespit edilmiştir.

### **2.8.10. D vitamini eksikliği ve kanser**

D vitamini; hücre metabolizması için önemli ve gerekli hormonlardan birisidir. D vitamini / VDR düzensizlikleri, kontrolsüz hücre bölünmesi gibi, anjiyogenez gibi kanser hücre özellikleri neden olabilmektedir. Bunun yanında meme, prostat, kolon tümörlerde metastazı önlediği bildirilmiştir (Garland ve ark., 2006).Kanserde D vitamininin rolü, melanom ve lösemi hücre kültürü kullanılarak tespit edilmiştir (Colston ve ark.,1981). Yapılan çalışmalarda; 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün 1nm konsantrasyonlarda hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını inhibe ettiği belirtilmektedir.

Aktive olan D vitamini; hücre döngüsü inhibitörleri p21, p27 ve hücre adezyon molekülü e-kaderin ekspresyonunu uyarmakta ve ayrıca keratinositlerde UV ışınlarının yol açtığı DNA hasarının tamirini arttırdığı, apoptozu azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir (Bikle, 2009).

Prostat kanseri ile UVR'ye maruz kalma (solar radyasyon ve VD durumu) arasında ilişki olduğu gözlenmiş ve D vitamini eksikliği ile prostat kanseri arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. D vitamini eksikliğin de sık görüldüğü ileri yaş, siyah ırk ve kuzey enlemlerinde yaşayan bireylerde prostat kanserinin sıklıkla görülmesi nedeniyle bu fikir öne sürülmüştür. Prostat epitel hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalar, sonucunda 25OHD<sub>3</sub> ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> miktarının prostat epitel hücre sayısı ve büyümesini inhibe ettiği belirtilmektedir. Sonuç olarak prostat kanseri sistemik 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyinden etkilenmektedir (Schwartz,2005).

Yapılan bir diğerk çalışmada ise günlük 1100 IU D<sub>3</sub> vitamini ve 1000 mg Ca verilen post-menopozal kadınlarda 4 yıllık zaman içinde kanser olma riski % 60 oranında azalacağı belirtilmektedir.

### **2.8.11. D Vitamini ve Parkinson hastalığı**

Parkinson hastalığı, beyindeki hücre dejanerasyonu ve dopaminerjik nöronların harabiyetinden kaynaklanan nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalık sonucu bireylerin hareketleri yavaşlamakta, titreme, denge kayıpları gibi motor semptomlar görülmektedir (Hilker ve ark., 2005). İnvitro çalışmalarda beyinde özellikle substantia nigra bölgesinde dopamin nöronlarında VDR'nin gen ifadesini arttırmaktadır. Bunun sonucunda adrenal medulla hücrelerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> etkisi ile dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilazın ekspresyonunda artmasına neden olmaktadır (Furtado ve ark.,2004).

Beyinde glial kökenli nörotropik faktör (GDNF) ve nöron büyüme faktörü (NGF) gibi iki önemli molekül 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> regüle etmektedir. GDNF'nin nöronlarının gelişimini ve fonksiyonunu ve beyinde dopamin seviyesini düzenlemektedir (Kholodilov ve ark.,2004). Dopamin seviyesi düşük olan Parkinson hastalarında ayrıca D vitamini eksikliği görülmektedir.

Garcion ve ark., (1999)'daki çalışmasında 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'nin glutatyon seviyesini arttırdığını tespit etmiştir. Beyinde reaktif oksijen substrat (ROS)'un sebep olduğu hücresel hasarı 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 'in koruduğu tespit edilmiştir. Ayrıca D vitamini eksikliği ROS artışına ve nöron ölümüne sebep olabilmektedir. Sonuç olarak, yapılan birçok çalışmada Parkinsonlu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında D vitamini eksikliği hasta grubunda daha fazla oranda görülmektedir. Ayrıca Parkinson hastalarından alınan beyin omurilik sıvısı numunelerinde, D vitamini bağlayıcı protein seviyesinin yükseldiği ve D vitamini eksikliğine bağlı olarak dopamin seviyesinin yükselişinin Parkinson hastalığı etyopatogenezinde rol alabileceği savunulmaktadır (Zhang ve ark.,2008).

### **2.8.12. D vitamini ve Alzheimer hastalığı**

Alzheimer hastalığı, bilişsel fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Beyinde amiloid  $\beta$  peptidlerinin çökmesi sonucu oluşan senil plakların varlığı ile karakterize edilmektedir (Hardy ve ark., 2002). Özellikle bilişsel fonksiyonlarda önemli olan ve hipokampüste CA1 ve CA2 bölgelerinde bulunan piramidal hücrelerde de VDR gen ekspresyonunun olduğu belirtilmektedir.

VDR'ün beyinde yaygın olarak bulunması ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün amiloid plaklarını ortadan kaldırılmasında rol oynadığından dolayı D vitamini eksikliği sonucu Alzheimer hastalığı gelişebilmektedir. D vitamini seviyesiyle Alzheimer'ın bilişsel fonksiyonu arasında yakından ilişki olduğu bildirilmektedir (Soni ve ark.,2012).

D vitaminin nörosteroid bir hormon olarak Alzheimer hastalığının gelişiminde biyolojik belirteç düşünülmektedir (Annweiler ve ark.,2012).

### **2.8.13. D vitamini ve ALS**

ALS, proteinin yanlış katlanması sonucu protein agregasyonu olan ve sempatik sinir sisteminde motor nöronların progresif dejenerasyonu sonucu gelişen kas güçsüzlüğü olarak bilinen ilerleyici nöromusküler bir hastalıktır (Gianforcaro ve ark.,2013). ALS hastalarında çok düşük düzeyde D vitamin seviyesinin olması bu hastalığın ortaya çıkışında önemli bir faktör olarak düşünülmektedir. D vitamini tedavisi sonucu hastalığın ilerlemesinin geciktiği belirtilmektedir.

## **2.9. D vitamin'in Diş ve Oral Hijyenle ile ilişkisi**

### **2.9.1. D vitaminin oral dokulara ve diş gelişimine etkisi**

D vitamini, kalsiyumun emilimini sağladıktan sonra da kemik ve dişlerde depolanmaktadır. Bu depolanma sayesinde dişin yapısı dirençli olmaktadır. D vitamini sağlıklı dişler ve kemikler için gereklidir. D vitamini eksikliği sonucu kafa hacmi artarak damak kubbesi derinleşmekte ve mandibula açısı genişleyerek de mandibula korpusun eğildiği görülmektedir (Güngör,2003).

Raşitizm olan bireyde dentin ve minenin anormal gelişimi sonucu; dişlerde defektler, dişlerin zamanında çıkmaması, dişlerin çenede uyumsuz dizimi, mine tabakasında nokta veya çizgi şeklinde görüntüler, süt ve daimi dişlerde periapikal lezyonlar meydana gelmektedir. Hipofostemik raşitizm, diş ve destek dokusunda belirgin sorunlara yol açabilmektedir. Hipokalsifiye dentinin yaygın globüler formasyonu ve pulpa boynuzu bölgesinde meydana gelen sorunlar mine dentinin tabakası boyunca uzanmaktadır. Bu sorunlara tübüler matriksin yıktığı kanıtlanamayan mikroorganizmalar neden olmaktadır. Ayrıca ocuklarda süt ve daimi diş yüzeyinde lezyonlar oluşmaktadır. Sement ve diş kemiği yapısına bağlı olan lamina duranın olup olmadığı ancak röntgen filminde görülebilmektedir (Clausen, 1970).

#### **2.9.1.1. D vitamini ve periodontal hastalıklar**

Periodontal hastalıklar, periodontal bağların madde kaybıyla karakterize olan kronik enflamatuvar bir durumdur (Ritchie ve ark., 2002). Alveoler kemik kaybı önemli periodontitis için önemli bir özelliktir. Osteopeninin inflamasyon kaynaklı oral kemik kaybı duyarlılığını artırarak periodontal hastalık için zemin hazırlayan bir faktör olabileceği araştırmalar sonucunda düşünülmektedir. Osteoporoz ve diş kaybı arasında ilişki olduğu yapılan epidemiyoloji bir çalışmalarda ortaya konmuş ve ayrıca osteoporozun periodontal hastalıkların ilerlemesine neden olabileceği ileri sürülmektedir (Jeffcoat ve Chesnut,1993). Kronik periodontitis (SP) inflamasyon ve alveol kemik kaybına neden olduğundan periodontitisin ağır formlarının genetik temelli olduğu öne sürülmektedir. D vitamini reseptörü (VDR) CP VDR proteininin fonksiyonel aktivitesini etkileyebilmektedir. Kronik periodontitis ile ilişkili *Taq I*, *BsmI*, *FokI* ve *Apal* polimorfizmleri ile yapılan kronik periodontitisin VDR ile ilişkisine ait önemli bulgular elde edilmiştir.

D vitamini düzeyi düşük osteoporozlu bayanlarda periodontal hastalıkların daha yüksek oranda olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Jabbar ve ark., 2011). D vitamini ve kalsiyum ile periodontal sağlık arasında önemli bir ilişki olduğundan dolayı ilave alınan D vitamini ve kalsiyum peridontal sağlığı geliştirmektedir. Bunun sonucunda mandibula da kemiğin mineral yoğunluğunu arttırarak, alveolar kemik rezorpsiyonunu da azalttığını yapılan çalışmalarla

gösterilmiştir (Andresen ve ark., 2006). Ayrıca D vitamini kemik ve kalsiyum homestazın da rol oynadığı gibi immün hücre sitokin ekspresyonunu inhibe ederek, güçlü antibiyotik etkiye sahip olan monosit/makrofaj sekresyonunu artırarak antiinflamatuvar bir ajan gibi etki göstermektedir. D vitamini'nin sadece kemik üzerine olan etkisi ile değil aynı zamanda anti-enflamatuvar etkisiyle de peridontitis tedavisinde faydalı olabileceğine yapılan çalışmalar sonucunda ulaşılmıştır (Anand ve ark., 2013).

### **2.9.1.2. D vitamini ve çenelerde bifosfonatlara bağlı olarak görülen osteonekroz**

Osteoklastik kemik resorpsiyonunun en güçlü inhibitörleri, endojen pirofosfonatların metabolize olmayan analogları olan bifosfonatlardır. Bu inhibitörler geniş oranda osteoporoz, maling hiperkalsemi, paget hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi sistemik sağlık sorunlarının kemik metastazı yapan göğüs, prostat, akciğer ve diğer yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Russel, 2011; Koçyiğit ve ark.,2013).

D vitamini düzeyinin yeterli olmadığı popülasyonlar da BRONJ'un (bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws) oluşma riskinin daha yüksek olduğu D vitamini miktarı ile BRONJ arasında tam bir bağlantı kurulmamış olmasına rağmen yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Lehrer ve ark.,2008; Ardine ve ark.,2006).

### **2.10. D vitamini ve Sporcu Sağlığı**

D vitamini optimal kemik-mineral yoğunluğu ve sağlığı için önemli olan biyoaktif moleküllerin başında gelmektedir. Sporcular üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda günlük 20 ng/ml D vitamini normal şartlar altında kemik sağlığı için yeterli olmuş olsa bile sporcularda egzersizle ilgili inflamasyonu azaltmak ve bağışıklığı desteklemek için D vitamini düzeyinin 32-40 ng/ ml veya daha yüksek miktarda olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca sporcuların sadece gelişmesi için değil egzersiz sonrası oluşan enflamasyonun azaltılmasında ve sporcu bağışıklığının



desteklenmesinde önemli görevlerinin olduğu bilinmektedir (Larson-Meyer ve Wiils,2010)

D vitamini eksikliğinin sporcular ve diğer bireylerde nonspesifik iskelet kas ağrısına neden olabileceği belirtilmektedir (Cannel ve ark., 2008). Minnesota'da yapılan bir çalışmada 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesi kas iskelet ağrısına maruz kalanların %93'ünde 20 ng/mL'den az oranda bulunmuştur (Plotnikoff ve Quigley,2003).

Franklinve ark. (2012)'de İsraili sporcularda gerçekleştirdiği çalışmalarda sporcuların 25(OH)D düzeylerinin 30ng / mL'den daha az düzeylerinin olduğunu göstermiştir. Ek olarak iç mekan ve dış mekan sporcularında 25(OH)D düzeyleri arasında bir fark olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada D vitamini yetersizliği gösteren 53 yüzücü iki gruba ayrılmış. Birinci gruba 12 hafta boyunca günde 2000 IU D<sub>3</sub> vitamini takviye verilmiş diğer grup plasebo etkisinde bırakılmıştır. Çalışma sonucunda 25(OH)D konsantrasyonu takviye alan grupta yükselmiş ancak takviye alan grubun sadece %48'i normal konsantrasyonlara ulaşabilmiştir. Takviyeden önce ve sonra ölçülen tek bacakla dengesi, kol kavrama güçleri ve farklı hızda yüzme performansları sonuçları kıyaslandığında D<sub>3</sub> takviyesi alan grup plasebo grubuna göre anlamlı bir fark göstermediği belirtilmiştir (Valtuena ve ark., 2014).

Benzer çalışmalar Amerikalı profesyonel futbolcularda da gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların birinde, profesyonel futbolculardaki ırk, sportif performans ve sakatlanma geçmişı gibi etkenlere bağlı olan D vitamini düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde yaş ortalaması 26.5 olan ve 67'si siyahi olan toplam 80 profesyonel futbolcunun 2011 sezon öncesindeki D vitamini düzeyleri incelenmiş ve 2011-2012 ve 2012-2013 sezonlarındaki düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Ortalama olarak 27.4 ±11.7 ng/ml düzeyde olması gerekli olan D vitamini seviyesi, siyahi oyuncularında (25.6±11.3) ng/ml) ve beyaz oyuncularında (37.4±8.6) miktarda saptanmıştır (Grant ve ark., 2009). Bu çalışmalarda siyahi oyuncuların D vitamini düzeylerinin beyaz oyunculara göre daha az olduğu ilave olarak D vitamin düzeyleri az olan futbolcuların kemik kırılma riskine yatkınlık göstereceği belirtilmiştir (Maroon ve ark., 2015 ).

Yaş ortalaması 25 olan 89 profesyonel atlet üzerinde yapılan çalışmada atletlerin %75'inde D vitamini eksikliği gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda D vitamini

eksikliği olan atletlerin kas hasarı ve zedelenmesinin daha fazla oranda olduğu belirlenmiştir (Stratos ve ark., 2013).

27 golf oyuncusuna 1 ay boyunca D vitamini takviyesi verilmiş, süreç bitiminde takviye verilen grubun D vitamini verilmeyen plasebo etkisi altında bırakılan gruba göre daha iyi performans gösterdiği belirtilmiştir (Ziegenfuss ve ark., 2015).

D vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda genellikle kas fizyolojisi üzerine odaklanılmıştır. D vitamini ve kardiyovasküler sistem arasındaki bağlantı sporcular için oldukça önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir araştırmada, futbol, basketbol, hentbol ve voleybol oyuncusunun bulunduğu 506 sporcu üzerinde D vitamini seviyeleri, aort kökü, intraventriküler septum çapı gibi yapısal kalp parametreleri karşılaştırılmış, D vitamini eksikliği olan atletlerde, D vitamini seviyesi yeterli olan atletlere göre incelenen aort kökü, intraventriküler septum çapı gibi parametrelerin daha küçük boyutta olduğu saptanmıştır (Allison ve ark., 2015).

D vitamini iskelet kası için bir hedef organ olduğundan D vitamini metabolitleri, doğrudan kas hücre metabolizmasını etkilemektedir. Shindell ve ark.(2011)'deki çalışmasında 89 profesyonel Amerikan futbolu oyuncularında sezon boyunca düşük D vitamini düzeylerinin iskelet kas yaralanmalarına etki düzeyini karşılaştırmışlardır. D vitamini düzeyi düşük olan profesyonel futbol oyuncularında kemik kırığı ve iskelet kas yaralanmaları riski altında olabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak önceki çalışmalar arasında kurulan korelasyon sonuçları ile profesyonel futbolcuların performanslarının genetik faktörlerden etkileneceği sonucuna varılmıştır.

## **2.11.Sporcularda Ağız ve Diş Sağlığı**

Mikrobiyal dental plak, ağız ve diş sağlığını bozan en önemli etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. Mikrobiyal dental plağın dişler üzerinde birikmesi ve uzaklaştırılmaması sonucu içeriğindeki toksik ürünler ile ağız sağlığının bozulmasına neden olmaktadır (Altun ve ark.,2005). Ayrıca bireyin yaş, cinsiyeti, sistematik hastalıkları, beslenme alışkanlığı, günlük hayatta flüor gibi ajanların kullanılması da ağız ve diş sağlığını etkilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Bireyin genel vücut sağlığının bir parçası olan ağız ve diş sağlığının bozulması genel sağlık ve yaşam kalitesinin yanı sıra sporcunun sportif performansını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Kötü ağız hijyeni çocuklarda beslenme ve uykuyu etkilediği gibi sporcuların sportif aktiviteleri sırasındaki başarısını da etkilemektedir.

Ağız ve diş sağlığı beslenme ihtiyaçlarının karşılanması için önemlidir. Beslenme yetersizliğinden kaynaklanan hastalıkların bazı belirtileri ağızda gözlenmektedir ve bu sorunların en sık karşılaşılanı diş çürükleridir. Özellikle sporcular tarafından sıklıkla tüketilen enerji içeceklerinin eroziv ve çürük yapıcı etkilerine ilaveten egzersiz sırasında su kaybına bağlı olarak azalan tükürük akışı neden olmaktadır (Özdemir ve Ersoy, 2010). Yüzme havuzlarındaki klorlu su pH'ı düşürerek diş erozyonuna neden olmaktadır. Özellikle yüzücülerde kimyasal ve bakteriyel bir etki olmadan erozyon yani diş sert dokusunun kaybı gözlenmiştir (Jegier ve ark., 2005). Ayrıca özellikle kadın sporcularda görülen yeme davranışı bozuklukları da ağız sağlığını etkileyebilmektedir. Elektrolit dengesizliği, tükürük bileşimini değiştirerek tamponlama yeteneğini düşürebilmekte ve bunun sonucunda asit saldırılarına karşı dişte hassasiyet oluşabilmektedir (Pavlovich ve ark., 2000).

### **2.11.1.Sporcularda egzersizin tükürük alfa amilaz aktivitesi üzerine etkisi**

Tükürük alfa-amilazı (tAA), tükürük bezinde üretilen tüm proteinlerin %10-20 kadarını oluşturmakta ve temel olarak parotis bezinden sentezlenmektedir (Nater ve ark., 2007). Tükürük alfa amilaz enzimi konakçı savunmasında bazı bakterilerin hem sağlam dokuya yapışmasını hem de büyümesini engelleme işlevinde yer almaktadır (Scannapieco ve ark.,2004).

Sporcularda uzun süreli aerobik egzersiz, tükürük alfa amilaz aktivitesini etkilediği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Bu nedenle son zamanlarda yapılan çalışmalarda egzersiz sırasında tükürük kompozisyonunda meydana gelen değişimlerin belirlenmesine yönelinmiştir. Bu nedenle egzersizin tükürük sekresyonuna etkilerini anlamak için tükürük salgısının sinirsel kontrolü hakkında bilgi önemli rol oynamaktadır. Hem tükürük üretimi hem de kompozisyonu, otonom sinir sisteminin aktivitesine bağlıdır. Bu aktivitedeki herhangi bir değişiklik sonucu

tükürük atılımındaki değişimler dolaylı olarak gözlemlenebilmektedir. Egzersiz sırasında immunoglobulinler, hormonlar, laktat, proteinler ve elektrolitler gibi çeşitli tükürük bileşenlerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu nedenle tükürük kompozisyonu, farklı vücut dokularının ve sistemlerinin fiziksel harekete cevabının alternatif bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Capranica ve ark. (2012) genç tekvandocular üzerinde 15-30-60-90 dakika tükürük alfa amilaz ve tükürük kortizol düzeyini ölçmüşler ve ilk 30 dakikada ölçtükleri çalışmada maç sonunda amilaz aktivitesinin ve tükürük kortizolünün pik yaptığı gösterilmiştir.

## **2.12. D vitamini Reseptörlerinin Atletik Performans Üzerine Etkisi**

Sporcuların herhangi bir faaliyet sırasında gösterdikleri ve bu faaliyetleri gerçekleştirebilmek için gerekli olan tüm fizyolojik ve mental performanslarının toplamı atletik performans olarak adlandırılmaktadır. Beslenme, dinlenme ve uygun antrenman programları gibi özelliklerin hepsi geliştirilebilen bir özelliktir. Bu faktörlerin hem oluşmasında hem de geliştirilmesinde genetik faktörlerin etkisi günümüze kadar yapılan çalışmalarla belirlenmiştir.

D vitaminin sporcuların atletik performanslarında ve sağlığında önemli rol oynadığı bilinmektedir. 1940-50 yıllarda yapılan araştırmada yaz aylarında sporcuların atletik performanslarının kış aylarına kıyasla daha iyi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca D vitamini konsantrasyonu yetersiz olduğunda performansı kısıtladığı, normal ve normal düzeyinin üzerinde olduğunda ise performansı arttırdığı belirtilmiştir. Başka bir araştırmada balet ve balerinlere 4 ay boyunca 2000 IU D3 vitamini verilmiş ve daha az kas zedelenmelerine uğradıkları gözlenmiştir (Dubnov ve ark., 2014).

D vitaminin sağlığımızda ve organlarımızın homeostazındaki fonksiyonları düşünüldüğünde birçok hücrede VDR'nin bulunduğu düşünülmektedir (Naylor ve ark., 2011).

VDR'nin ve atletik performans ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada rs2228570 polimorfizmi için CC genotipi gösteren bireylerde kemik- mineral yoğunluğunun, beslenme ve egzersiz ile kombine olarak daha fazla etkilendiği belirtilmiştir

(Tajima ve ark.,2000; Takumura ve ark., 2002). Kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA),CC genotiplerinin, CC genotiplere göre ve TT genotiplere göre daha zayıf kuadrisepslere sahip olduğu belirtilmiştir (Hopkins ve ark., 2008). *VDR*'deki rs1544410 polimorfizminin ise kas kuvveti ile ilişkisi olduğu da belirtilmektedir (Jose ve ark., 2006).



### 2.13. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP)

İnsan genomunda 3 milyar baz çifti bulunmaktadır. Genomumuzun %99.9'luk bölümü aynı olmasına rağmen fark binde bir ile ifade edilmektedir. Bu % 0,1'lik farklılıktan büyük ölçüde SNP'ler ('Single Nucleotide Polymorphism'=Tek nükleotid) sorumludur. Bir genetik varyasyonun toplumun %1'inden fazlasında görülüyor olması polimorfizm (SNP) olarak adlandırılmaktadır. Tek nükleotid polimorfizmleri, bireyler arasındaki genetik farklılık altında yatan sebeplerde olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda tek nükleotid polimorfizmleri bireylerin kimyasallara, özel tedavilere ve hatta hastalıklara nasıl tepki vereceğini belirlediği belirtilmektedir (Ulucan, 2014). SNP'ler bireyin çevreye verdiği farklı yanıtlardan sorumludur. Bireyi birey yapan özellikler nükleotid dizisindeki bu değişiklikler sayesinde. Hastalıklara yatkınlıklarımızdan, göz rengimize hatta vücut şeklimize kadar bireysel farklılıklardan SNP'ler etkili olmaktadır.

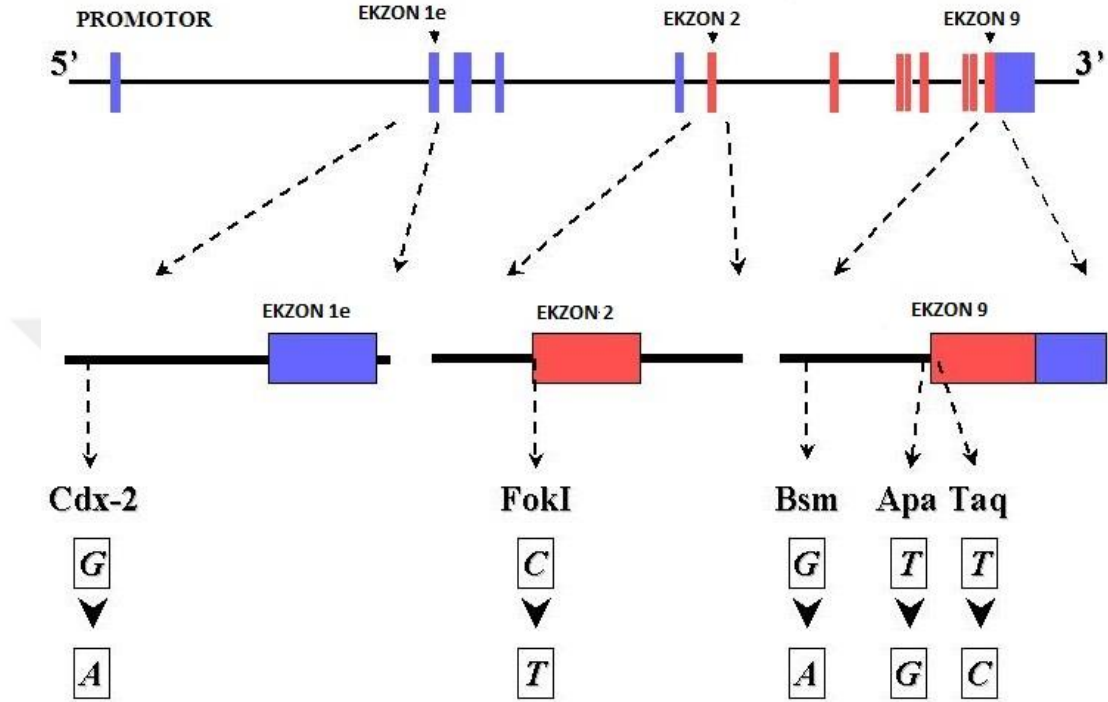
Metabolizmanın çevreye verdiği yanıtların farklılığından polimorfizmler sorumludur. Bireyin fenotipini genotipini ve çevresel faktörlerin etkilediği bilinmektedir. Bazı tek nükleotid polimorfizm allelleri ise ilgili genin düzenlenmesinde veya fonksiyonunda farklılığa neden olan varyantlardır. Bazı polimorfizmler direkt olarak fenotipi etkilemesine rağmen hastalığa neden olmayabilmektedir.

#### 2.13.1. VDR rs2228570 polimorfizmi

*FokI* (rs2228570) polimorfizmi, vitamin D reseptör geninin 2. ekzonun 5' ucunda bulunan başlangıç kodonudur. (Şekil 8) Başlangıç kodonunda bulunan T>C (rs2228570) transisyonu yoluyla ATG-ACG dönüşümü gerçekleşir. Bu tip durumlarda translasyon ilk bulunan ATG'den başlar ve 427 aminoasitlik normal polipeptit yerine 424 aminoasitlik farklı bir polipeptit sentezlenir. Genin 2. ekzonunda bulunan bu varyasyon rs2228570 restriksiyon enzimi ile genotiplendirildiğinden rs2228570 polimorfizmi olarak da adlandırılır (Audi ve ark., 1999).

rs2228570 polimorfizmi VDR proteininin değişik bir izoformunun üretilmesini sağladığından VDR'nin 3' ucunda bulunan polimorfizmlerden daha önemli rol

oynamaktadır (Arai ve ark., 1997). VDR rs2228570 polimorfizmi ilk defa postmenapozal Meksikalı Amerikalılarda Gross ve ark.,(1996)'da tarafından keşfedilmiştir.



Şekil 8 : VDR geni ve polimorfizmleri (Nejentsev ve ark., 2004)

VDR rs2228570 polimorfizmi, yaşa bağlı sarkopeni riski ve antrenman ile ilişkili kemik yoğunluğu metabolizmasına etki ettiği bildirilmiştir (Roth ve ark., 2004; Rabon-Stith ve ark., 2005). Gennari ve ark., (1999)'daki çalışmasında postmenapozal İtalyanlarda kemik mineral yoğunluğu ile rs2228570 polimorfizmin ilişkili olduğu bulunmuştur.

### 2.13.2. VDR rs1544410 polimorfizmi

VDR rs1544410 polimorfizmi genin 3'-UTR bölgesine yakın lokasyonda ve 8.intronunda yer almaktadır (Ulucan ve ark., 2013). Bu polimorfizm A>G baz değişikliği sonucu oluşmaktadır ve BsmI (rs1544410) restriksiyon enzimi ile

genotiplendirilmektedir. VDR rs1544410 polimorfizminde A allelinin düşük mRNA miktarı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. (Qin ve ark., 2013). G aleli taşıyıcıları VDR geninin daha kısa formunda olduklarından dolayı transkripsiyonel aktiviteyi uyardıkları düşünülmektedir (Uitterlinden ve ark., 2002). rs1544410 polimorfizmi gen ekspresyonunu mRNA stabilitesini düzenleyerek etkisini göstermektedir (Denzer ve ark., 2011).

VDR'nin 9. ekzonunda birbirine çok yakın bölgelerde *ApaI* ve *TaqI* polimorfizimleri bulunmaktadır. *ApaI* ve *TaqI* ve *BsmI* (*rs1544410*) polimorfizimleri birbirine çok yakındır ve Linkage Disequilibrium (LD) göstermektedirler (Zmuda ve ark.,2000).

### **2.13.3. D vitamini bağlayıcı protein (rs 4588 ve rs7041) polimorfizimleri**

D vitamini bağlayıcı proteini kodlayan genin 11. ekzonunda sık görülen 2 (SNP) bulunmaktadır. rs7041 polimorfizminde GAT>GAG transversiyonu sonucu kodon 416 bölgesinde glutamik asit yerine aspartik asit meydana gelmektedir. rs4588 polimorfizminde ACG> AAG transversiyonu sonucu kodon 420'de lizin aminoasidi yerine treoninin aminoasidi oluşmaktadır. Bu farklılıklar D vitamini bağlayıcı proteinlerinin değişikliklerine sebep olmaktadır (Mahmoud ve ark., 2011).

### **2.14. Diş Çürükleri**

Diş çürüğü; çürük yapıcı mikroorganizmalar sayesinde kalsifiye dokuların yıkımı, lokalize çözünmesiyle diş minerali ve plak arasındaki fizyolojik dengenin bozulması sonucu oluşan genellikle çocukluk döneminde yaygın olarak görülen enfeksiyöz bir hastalıktır (Wenhall ve ark., 2002). Diş çürüğü oluşumu mikroorganizmaların karbonhidratları fermente ederek plak içerisinde asit oluşturması ile başlamaktadır. Diş mineralinde, diş dokusu ve plak sıvısı arasındaki dengenin bozulması sonucu çözünme meydana gelmektedir (Seow, 1998; Marsh,1999). Diş çürüğü, bireyin doğuştan sahip olduğu genetik özelliği ve beslenme alışkanlığı gibi sonradan kazandığı epigenetik faktörlerden etkilenmektedir



(Ulucan ve ark., 2010). Diş çürüğü oluşumuna genetik özelliklerin %40-60 oranında etkilediği günümüze kadar yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (Bretz ve ark., 2006).

### **2.14.1.Diş çürüğü etyolojisi**

Diş çürüğünün oluşum mekanizması ile ilgili birçok teori öne sürülerek diş çürüğünün oluşumunun birçok etkene bağlı olduğu kabul edilmiştir. Diş çürük oluşumunda 4 önemli faktörün bir arada bulunması gerekmektedir (Bowden, 2000; Reich ve ark., 1999).

1. Konak (diş sert dokular)
2. Karyojenik mikroorganizmalar
3. Diyet
4. Zaman

Diş çürük oluşumunda bu 4 ana faktörün dışında; sistemik hastalıklar, immünolojik, flüorid kullanımı, tükürük, genetik, kültürel özellikler, davranışsal ve çevresel faktörler, sosyo-ekonomik durum ve eğitim seviyesi gibi etkenlerin rol oynadığı belirtilmiştir (Reich ve ark., 1999; Bowden, 2000).

Tükürük; büyük ve küçük tükürük bezlerinin salgıları, serum, kan hücreleri, gıda ve bronşial sekresyon artıklarını içeren kompleks bir salgıdır. Tükürüğün yaklaşık %98'i sudan oluşmaktadır ve tükürüğün akut dehidrasyon sürecinde tükürük akış hızı ve toplam protein yoğunluğu değişmektedir. Tükürük sayesinde şekerin ağız ortamından uzaklaştırılması yoluyla diş çürüklerine karşı koruyucu görevi yer almaktadır. Tükürük ortam pH'ını nötralize etmektedir ve bu özelliğinden dolayı diş çürüklerinin oluşumuna engel olmaktadır (Doğan,1998). Tükürük bileşenleri inorganik moleküller, proteinler, peptidler, hormonlar lipidler olarak sınıflandırılmaktadır. Tükürüğün inorganik yapısını su ile tamponlama kapasitesini (Ca, Na, Mg, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, Cl) oluşturan zayıf ve güçlü iyonlar oluşturmaktadır (Thota, 2014). Tükürüğün organik kısmını proteinler oluşturmaktadır. Tükürük proteinlerinin diş yüzeyini temizleme, asitleri hızla nötralize etme, oral kaviteyi enfeksiyonlara karşı korumada önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Van Nieuw Amerongen ve ark., 2004).

Diş çürüğü üzerine tükürükte bulunan çeşitli faktörlerin de etki ettiği tespit edilmiştir. Tükürük akış hızı, pH ve tamponlama kapasitesi şeklindedir (Wellington,1998).

### **Tükürük akış hızı**

Tükürüğün bileşimini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Tükürük akış hızı üzerinde birden fazla faktörün olduğu belirtilmektedir. Hipertiroidizm, diş çıkarma, gastrik salgının artması akış hızını artırırken; diyabet, hipotiroidizm, tükürük bezleri taşları ise akış hızını azaltmaktadır (Wellington, 1998)

### **pH**

Ağız ortamı içinde kan içinde olduğu kadar pH kapasitesi önemlidir. Tükürük ilk salgılandığında pH'ı hafif asittir. pH, tükürük akışı ile birlikte  $\text{HCO}_3$  artması sonucu yükselmektedir. Tükürükte azalan pH'ın yükseltilmesinde  $\text{HCO}_3$  en etkili tampondur ve inorganik fosfatlar,  $\text{HPO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4$ 'da tamponlamaya katılmaktadır. Diş çürüklerinin oluşmasında tükürüğün kalsiyum ve fosfat iyonları bakımından doygunluğu önemli rol oynamaktadır. Diş minerallerinin fizyolojik pH'ta tükürükte çözünmemesinin nedeni ortamın kalsiyum ve fosfat bakımından aşırı doygun olmasından kaynaklanmaktadır (Karaoğlanoğlu ve Çolak, 2001).

### **Tamponlama kapasitesi**

Tamponlama gücü, ortamdaki H ve OH iyonlarına bağlı olarak değişen pH değişikliğine direnme gücüne denilmektedir (Sreebny,2000). Tükürüğün alkalin olması ağız dokusunu plak yada gıdadan gelen aside karşı korumaktadır. Tükürük tamponlama fonksiyonu karbonik asit-bikarbonat, fosfat, protein tamponlama sistemine dayanmaktadır.

#### **2.14.2.Diş çürüğü etmenleri**

Diş çürüğüne etki eden faktörler Genetik Faktörler ve Çevresel Faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır.

#### **2.14.2.1. Çevresel faktörler**

Bireyin beslenme alışkanlıkları, fiziksel etmenler, hastalıklar, bazı ilaç kullanımları, zararlı madde kullanımı ve yaş gibi etmenler çevresel faktörleri oluşturmaktadır.

##### **2.14.2.1.1. Beslenme alışkanlıkları**

Diş çürüğünün olası oluşumunu bireyin günlük aldığı karbonhidrat miktarının etkilediği bildirilmiştir. Beslenme alışkanlıklarının ve kimyasal olarak belirlenmiş tat duyarlılığının önemi yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (Wendell ve ark., 2010). Diş çürüğünü etkileyen etmenlerden bir diğeri ise mineral eksikliğidir. Diş minesinin ana maddesi olan hidroksiapatit mineralinin besinlerle parçalanması sonucu diş çürüğü oluşmaktadır (Sheiham, 2001).

##### **2.14.2.1.2. Hastalıklar, ilaç kullanımı ve sigara tüketimi**

Sjögren Sendromu, Diabetes Mellitus gibi bazı hastalıklar diş çürüğü oluşumu ve diş kaybına neden olmaktadır. Ayrıca antihistaminikler ve antidepresanlar gibi uzun süreli ilaç kullanımının tükürük akışkanlığını azaltarak diş çürümesine neden olduğu bildirilmiştir. Sigara kullanımı hem bazı sigara türevlerinin içerdiği şeker diş çürümesine hem de diş minesinin zarara uğramasına neden olmaktadır (Moore, 1983).

##### **2.14.2.1.3. Fiziksel etmenler**

Diş sağlığında diş macunlarındaki florür önemli bir kimyasal maddedir. Diş fırçalama kadar florür de sağlık açısından önem rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda diş çürüğü ve diş minesi üzerindeki mineral kaybı florür ile tedavi edildiği bildirilmiştir (Sheiham, 2001)

##### **2.14.2.1.4 Yaş faktörü**

Günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda bireylerin %90'ının çoğu çocuklar olmak üzere diş çürüğü olduğu bildirilmektedir (Bratthall ve ark., 2006).

#### 2.14.2.2. Genetik faktörler

Diş çürükleri enfeksiyöz hastalık olarak görülmesine rağmen, bireylerde genetik özelliklerin de diş çürüklerinin oluşumunda etkin olduğu bilinmektedir. Çürük oluşumuna yatkınlık oluşturan alellerin belirlenmesi ve bu alellere sahip kişilerde, çürüğe etki eden çevresel faktörlerin sınırlandırılması ve oral hijyenin artırılması önem arz etmektedir (Ulucan ve ark., 2010). Ayrıca besin tercihinin tat algılamada etkisi olan genlerin etki gösterdiği ve bu genlerin tek nükleotid polimorfizmlerine sahip olan kişilerde diş çürüğü sayısında artış olduğu bildirilmiştir (Pasquet ve ark., 2002). Anatomik yapıyı genetik yapının etkilediğini, anne babadan gelen bilgilerde, bireyde dar çene ve iri diş genleri ile diş dizilimindeki bozukluklara neden olan genlerinde diş çürüklerine sebep olduğu belirtilmektedir.

Mine ve dentin yapısını oluşturan genler ve bu genlerin kromozom üzerindeki lokasyonlarını araştırmaya yönelik çalışmalar sonucunda diş çürük oluşumuna neden olabilecek faktörleri belirlenmiştir. Günümüze kadar yapılan ‘diş çürüğü ve genetik’ çalışmalarda Tuftelin (*TUFI*) geninin T allelinin aşırı *S.mutans* kolonizasyonu ile birlikte ve Ameloblastin (*AMELX*) geninin C allelinin diş çürüklerine yatkınlık sağladığını bildirilmiştir (Slayton, 2005; Deeley ve ark., 2008). İmmün sistem ile diş çürük oluşumu arasında bağlantı gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Madigan ve ark., 1996). İnsan lökosit antijenlerinden (*HLA*) *HLA-DR4* alelinin DMSF ile ilişki olduğunu belirtmiş, *DR1,2,3* alelleri ile benzer ilişki bulunamamıştır (Lehner ve ark., 1981). Yapılan araştırmalar sonucunda *HLA* genlerindeki alel farklılıklarının olası diş çürüklerini engelleme mekanizmaları tam olarak açıklanamamış, ancak karyojenik bakteri kolonizasyonunu immün sistemin engellediği bildirilmiştir. Çölyak hastalarında çürük oluşumunun nedeni bireylerde *HLA-DR3* alelin bulunması ve bu alelin bireylerde ayrıca diş minesinin bozukluklarına neden olduğu da yapılan çalışmalarla belirtilmektedir (Mariani, 1994).

Suzuki ve arkadaşları (1988) yapmış oldukları çalışmada diş çürük oluşumunda *MHC* (Major Histocompatibility Complex) haplotipinin etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda araştırılan bazı soylarda çürük gelişimi gözlenirken, bazı soylarda ise direnç geliştiğini belirtmişlerdir. Bu veriler sonucunda çürüğe dirençli soyların *H-2* haplotipinin *H-2<sup>K</sup>* olduğunu ifade etmişlerdir. *MHC*'nin bir çok enfeksiyon hastalığını kontrol ettiği gibi diş çürüğünü de kontrol ettiğini

belirtmişlerdir. Çürük oluşumunda etkili olan tükürük bileşenleri ile ilgili yapılan çalışmalarda oral bölgenin bakterilerden temizlenmesi görevinde olan *MUC7* proteinini kodlayan *MUC7* geni incelenmiş ve ancak herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Öztürk ve ark., 2009).

### **2.14.3. Diş çürüklerinin klinik muayenesi**

#### **2.14.3.1. Diş çürüklerinin belirlenmesi**

Diş çürüğünün belirlenmesi, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) kriterlerine göre bireyde muayeneye sağ üst çenenin distalinden başlanarak sağ alt çenenin distaline kadar bir düzen içinde yapılması tavsiye edilir. Aynı diş boşluğunda hem süt hem de sürekli diş varsa sürekli diş değerlendirilir. Çürük dişlerin durumunun belirtilmesinde süt dişleri için harf, sürekli dişler için rakam kullanılır (WHO,1997). Çürük ölçümünde DMFT ve DMFS değerleri kullanılır.

##### **2.14.3.1.1. DMFT indeksi (Çürük, Eksik, Dolgulu Diş sayısı)**

DMFT, bir toplumun diş sağlığı durumunu ölçmede kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle kalıcı dişlerdeki eksik (Missing-M), çürük (Decayed-D), dolgulu (Filled-F) dişler belirlenmektedir. DMFT indeksi ile çürük, dolgulu ve kaybedilmiş diş sayılarını kişi başına düşen ortalama ile ifade edilir. Yapılan çalışmalara göre bireyde DMF-T indeksi, 0-1 arası iyi, 2-4 arası kabul edilebilir, 5-10 arası kötü, 10 ve üstü çok kötü şeklinde değerlendirilmektedir.

##### **2.14.3.1.2. DMFS indeksi**

DMFS indeksi ile diş yüzeyleri değerlendirilir. Molar ve premolar dişler 5 yüzey, anterior dişler ise 4 yüzey olarak hesaplanır. Dişin bir yüzeyinde hem çürüme hem de restorasyon varsa çürük 'D' olarak belirtilir (Powell,1998).

## 2.15.Reel -Time Genotipleme

Floresan ışma teknolojisinin ilerlemesi ile kantitatif gerçek zamanlı RT-PCR teknoloji kullanımı başlamıştır.

Reel-Time PCR yöntemi sayesinde nükleik asit çoğaltılarak eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalinin ölçülmesi ile kısa sürede kantitatif sonuç verebilmektedir. Bu metod DNA'nın çoğaltılmasını ve oluşan ürünleri tek bir tüpte belirlemeyi mümkün kılmaktadır.

Bu yöntemle biyolojik örneklerden elde edilen DNA'nın kopya sayısını sayısal değerlere dönüştürme, tek nokta mutasyonlarını, DNA hasarı ve mRNA miktarının kantitatif belirlenmesi, metilasyon analizi, genotipleme ve gen kopya sayılının belirlenmesi gibi çalışmalarda kullanılmaktadır (Kubista ve ark., 2006).

RT-PCR analizi gerçekleştirilecek bölgeye göre dizayn edilebilen floresan işaretli prob ve boyalar kullanılır. "TaqMan" prob, "Molecular beacon", "Light-up" prob, hibridizasyon prob ve "Scorpion" primer gibi floresan işaretli problemler en fazla kullanılan problemlerdir.

### 2.15.1.TagMan® probe yöntemi

"Double-Dye Oligonucleotide", "dual labeled probe" veya "5' nuclease probe" olarak da adlandırılmaktadır. "TagMan® probe" yöntemi çoğaltılmak istenilen DNA'ya komplementer olan ve floresan işaretli tek zincirli bir prob içermektedir. Floresan işaretli probun 5' ucunda "fluorophore" (6-karboksifloresin= 6-FAM) ve 3' ucunda "quencher" (6- karboksitetrametil-rodamin= TAMRA) yer almaktadır. 3' ucundaki baskılayıcı TAMRA boyası 5' ucunda yer alan FAM boyasından dolayı sinyal oluşumunu engellemektedir. "Taq Man" problemler istenilen bölgeyi çoğaltma sırasında hedef nükleik asit dizisi üzerindeki primer bağlanma bölgelerine bağlanarak, yeni zincir oluşmaya başlar. Taq DNA polimeraz enzimi 5'→3 nükleaz aktivitesi probun bağlı bulunduğu bölgeye ulaşınca FAM'ı probdan ayırarak serbest hale geçer ve FAM sinyali oluşturur. Bu şekilde DNA zinciri uzamaktadır. Her bir döngü sırasında ürün miktarı arttıkça floresan ışması da ona bağlı olarak artmaktadır.

Bu teknoloji "kinetik PCR", "homojen PCR" ve "gerçek zamanlı Reel-Time PCR" gibi çeşitli adlarla da isimlendirilmektedir. Aynı cihaz ve aynı tüp içinde hem

sıcaklık döngüleri ve floresan okunması gerçekleşmektedir. Bu şekilde istenilen hedef bölge, elektroforez işlemlerine gerek kalmadan kısa bir sürede saptanabilmektedir. Aynı cihaz içerisinde hem sentez işleminin, hem de çoğaltılan gen ürünleri saptama işleminin yapılabilmesi, bu metodu çok pratik bir yöntem haline getirmektedir. Ayrıca kontaminasyon olasılığı da tüpler açılmadan test tamamlandığı için azalmaktadır.

**Tablo 1 :**Reel Time PCR avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması

<b>Reel time PCR YÖNTEMİ</b>	
<b>AVANTAJ</b>	<b>DEZAVANTAJ</b>
Nicel ve nitel olarak sonuç alınabilmesi	Maliyetli bir sistem
Zaman tasarrufu	Her çalışma için ayrı bir maliyet gerektirmektedir
Non spesifik bir bağlanma olmaması,	Sadece bilinen mutasyonları tanınması,
PCR sonrası elektroforez gerektirmemesi	
Kontaminasyon riskinin çok az olması,	

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Gereçler**

##### **3.1.1. Kullanılan Aletler**

7500 Fast Reel-Time PCR System (Applied Biosystems )

Isı Döngü Cihazı, Bio-Rad T100 (A.B.D.)

Mikrosantrifüj, Beckman Coulter, Microfuge 16 (A.B.D.)

Çevrim Tablası-FC 26 WL, Vilbert Lourmat (Fransa)

Yazıcı, HP Laser Jet Pro M521dw

Vorteks, Stuart (İngiltere)

Distile Su Cihazı, Thermo Scientific Smart Pure 3 (A.B.D.)

Su Banyosu, Block Heater, SBH130 (İngiltere)

Bilgisayar, VENTO (Tayvan)

pH Metre, İnoLab WTW (Almanya)

Hassas Terazı,Radwag AS 220/C/2 (Polonya)

Buzdolabı, VESTEL (Türkiye)

Derin Dondurucu -20 oC Arçelik(Türkiye)

UV Kaynağı, Vilber Lourmat (Fransa)

Mor kapaklı EDTA'lı tüpler, BD (A.B.D.)

Otomatik Mikropipetler, Eppendorf Research plus, Thermo Scientific (A.B.D.)



### 3.1.2. Kimyasal Maddeler

#### 3.1.2.1. Kullanılan ticari kitler

Çalışmamıza katılan bireylerden alınan 200 µl periferik kandan PureLink (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Genotiplemede ise ticari olarak satın alınan Taqman Genotyping Assays (Applied Biosystems Foster City, CA, USA) Reel-Time PCR genotipleme kiti kullanarak gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1.3. Kullanılan genotiplerin dizi sekansı

Reel-Time PCR genotipleme kitlerinin dizi sekansı aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir (tablo2, tablo3, tablo4, tablo5)

**Tablo 2 :** Reel-Time PCR metodunda VDR *FokI* (rs2228570) tek nükleotid değişimi VIC/FAM

	DNA dizisi (5'→3')
VIC/FAM	GGAAGTGCTGGCCGCCATTGCCTCC[A/G]TCCCTGTAAGAACAGCAAGCAGGCC ↑

**Tablo 3:** Reel-Time PCR metodunda VDR *BsmI* (rs1544410) tek nükleotid değişimi VIC/FAM

	DNA dizisi (5'→3')
VIC/FAM	GAGCAGAGCCTGAGTATTGGGAATG[C/T]GCAGGCCTGTCTGTGGCCCCAGGAA ↑

**Tablo 4:** Reel-Time PCR metodunda D vitamini bağlayıcı protein rs7041 polimorfizmin tek nükleotid değişimi VIC/FAM

	DNA dizisi (5'→3')
VIC/FAM	GCTTTGCCAGTTCCGTGGGTGTGGC[A/C]TCAGGCAATTTTGCTTTTAGTCGCT ↑

**Tablo 5:** Reel-Time PCR metodunda D vitamini bağlayıcı protein rs4588 polimorfizmin tek nükleotid değişimi VIC/FAM

	DNA dizisi (5'→3')
VIC/FAM	CTTGTTAACCAGCTTTGCCAGTTCC[G/T]TGGGTGTGGCATCAGGCAATTTTGC ↑

### 3.1.4. Kullanılan bilgisayar programları

Tez yazımında, tablo ve şekillerin hazırlanmasında Microsoft; Word, Excel programları kullanıldı.

## 3.2. Yöntemler

### 3.2.1. Örneklem grubunun oluşturulması

Çalışmamıza yaş ortalaması 13-15 arası olan kısa ve uzun mesafe koşucusu 24 Türk kökenli elit atlet katılmıştır. Çalışmaya katılan katılımcılar gönüllülük içerisinde hazırlanan katılım davetini, zorlama ve baskı olmaksızın kabul etmişlerdir. Örneklem grubu, aynı yaşta, kendisinde ve ailesinde herhangi bir genetik hastalık bulunmayan, aynı sporu yapan (atlet) deneklerden oluşturuldu.

### 3.2.2. Ön işlemler

1. Isıtıcı blok 56 °C'ye ısıtıldı.
2. Örnekler oda ısısına getirildi.

### 3.2.3.Kandan DNA izolasyonu

Kandan DNA saflaştırılması (izolasyonu) kandan PureLink (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) Kit'i protokolü önerisine göre gerçekleştirildi.

Protokol aşamaları;

1. 200 µl periferik kan deneyin yapıldığı eppendorf tüpüne tüpe aktarıldı.
2. 20 µl Proteinaz K eklendi.
3. 200 µl BL buffer (bağlanma tamponu) eklenip, vorteksenerek 56 °C'de 10 dk boyunca su banyosunda bekletildi.
5. İnkübasyon sonrası 200 µl etanol tüpe eklenip, vortekslendi.
6. Filtireli tüpe (kolon tüp) içerik tamamen aktarıldı.
7. Çözelti 6000 xg de 2 dk santrifüj edildikten sonra süzüntü atıldı ve alıcı tüpe kolon yeniden yerleştirildi.
8. 600 µl WB yıkama tamponu eklendi, 6000 xg de 2 dk santrifüj edilen çözelti süzüntüsü atıldıktan sonra alıcı tüpe kolon tekrar yerleştirildi.
9. 700 µl WB yıkama tamponu eklendi, 6000 xg de 2 dk santrifüj edilen çözeltinin süzüntüsü atıldı ve alıcı tüpe kolon tekrardan yerleştirildi.
10. 13000 xg'de 1 dk kalıntılarının atılması için santrifüj işlemi gerçekleştirildi.
11. DNA'nın saklanacağı eppendorf tüpündeki süzüntü atılıp kolonu yerleştirildi.
12. 200 µl AE (elution) buffer eklendi, oda sıcaklığında (26 °C'de) 1 dk inkübe edildikten sonra 13000 xg'de 1 dk santrifüj edildi.
13. Kolon (filtre) santrifüjden sonra atılarak DNA eppendorf tüpüne çökertilmiş oldu.

### 3.2.4. Reel-Time PCR

*Fok I* (rs2228570), *BsmI* (rs1544410), D vitamini bağlayıcı proteinlerinin rs7410, rs4588 polimorfizm bölgelerinin Reel-Time PCR metodu ile çoğaltılması için gerekli 10 µl'lik hacimde reaksiyon birleşimi Tablo 6 'da özetlenmiştir.

**Tablo 6 :** *FokI* rs2228570, *BsmI* rs1544410 ve D vitamini bağlayıcı protein rs7041 ve rs4588 Reel Time PCR Protokolü

Reaksiyon içeriği	Miktar (µl)
Steril su	3,75
Reel time Mastermix	5
Assay	0,25
DNA	1
Toplam	10

VDR *FokI* (rs2228570), *BsmI* (1544410), D vitamini bağlayıcı proteinlerinden rs7041, rs4588'in genotipleri izole edilen DNA materyalinden, genotipleme kiti Taqman Genotyping Assays (Applied Biosystems Foster City, CA, USA) ve Reel-Time PCR cihazı 7500 Fast Reel-Time PCR System (Applied Biosystems) ile kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Totalde 10uL olacak şekilde 5 µL reel time master mix, 3,75µL steril H<sub>2</sub>O, 0,25µL assay ve 1µL (10 ng) DNA kullanılarak genotipleme işlemleri tamamlanmış, FAM ve VIC ışınları kullanılmıştır (tablo 6). Bu kimyasal çözeltiler 0.1 ml'lik plate içine hazırlandı ve plate reel-time cihazına konularak aşağıda belirtilen program uygulandı.

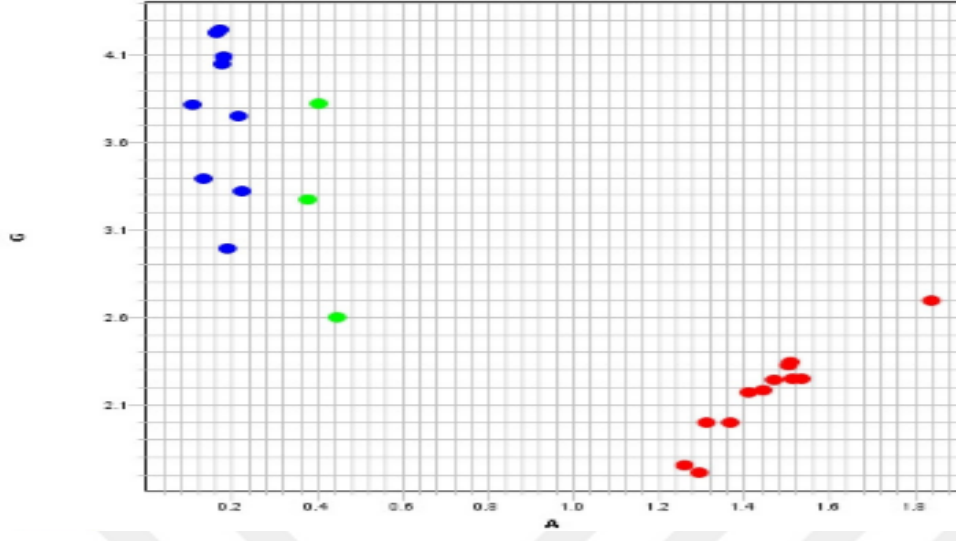
VDR bölgesi için Reel-time PCR döngü programı olarak:

95 °C'de 10 dakika	}	40 döngü
92 °C'de 15 saniye		
60 °C'de 1 dakika		

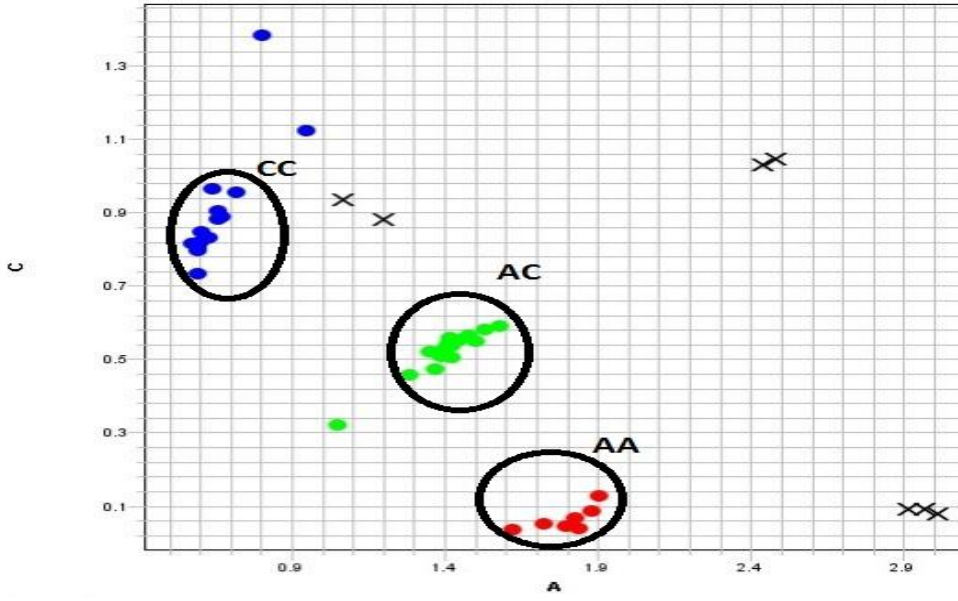
7500 Fast Reel-Time PCR System (Applied Biosystems) (şekil 9) cihazında analiz yapılırken G nükleotidi mavi, A nükleotidi kırmızı, T nükleotidi ise kırmızı ışığa vermektedir. Reel-Time PCR reaksiyonu sonrası elde edilen rs2228570, rs1544410, rs7041, rs4588 bölgeleri için PCR ürünlerinin FAM ve VIC ışımaları sonuçları aşağıda belirtildiği gibi doğrulandı (Şekil 10, Şekil 11).



**Şekil 9** :7500 Fast Real-Time PCR, Applied Biosystems



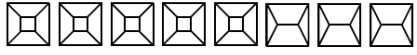
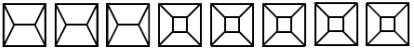




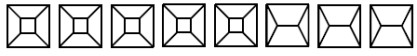
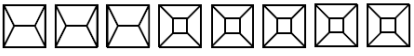
Şekil 10 :rs2228570 Reel- Time PCR görüntüsü



Şekil 11 : rs7041 Reel- Time PCR görüntüsü

### 3.2.5. DMFT ölçeği

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre gönüllü sporcuların çürük, eksik ve dolgulu dişleri belirlendi ve şekil 12’de görülen forma kaydedildi.

ÜST SAĞ	ÜST SOL
	
	
	
ALT SAĞ	ALT SOL
	

Şekil 12: DMFT Formu

### 3.2.6. Bilgilendirilmiş olur formu

Araştırmaya yönelik yaptığımız çalışmamızda sporculara yapılacak deneyler ile hakkında bilgi veren, araştırmada sahip olabilecekleri haklar ve kendilerine yüklenen sorumluluklar hakkında bilgi veren “Bilgilendirilmiş Olur Formları” oluşturuldu ve imzalanmak suretiyle onayları alındı.

### 3.2.7 Etik kurul onayı

Çalışmamız Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06/2016/206”sayılı yazı ile onanmıştır.

### 3.2.8. Bapko projesi

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Birimi tarafından desteğe uygun görülmüştür (SAG-C-YLP-070617-0353).

### 3.2.9. İstatistiksel analizler

Çalışmamızdaki istatistiksel analizler IBM SPSS Software Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kısa ve uzun mesafe atletlerin genotiplerinin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır.

## 4.BULGULAR

Çalışmamıza kısa ve uzun mesafe koşucularından 24 atlet katılmıştır. Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Öğretim Üyesi Prof.Dr.Serap Akyüz ve Dt.Özlem Moufti Chousen tarafından bireylere ait diş durum tespiti yapılmıştır. Ayrıca sporcuların temini İstanbul Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Antrenörlük Eğitimi bölümü Hareket ve Antrenman Bilimleri Anabilim Dalı öğretim görevlisi Orkun Akkoç tarafından gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler Üsküdar Üniversitesi Öğretim Üyesi Doç.Dr. Türker Ergüzer tarafından gerçekleştirilmiştir.

### 4.1. Genotip Bulguları

Koşuculardan alınan periferik kandan DNA izole edilerek VDR ve D vitamini bağlayıcı gen bölgesinde bulunan rs2228570, rs1544410, rs7041 ve rs4588 tek nükleotid polimorfizmleri gerçek zamanlı PCR yöntemiyle belirlenmiştir.

*FokI* (rs2228570) polimorfizmi için CC, CT, TT genotip ve yüzde dağılımları sırasıyla 9(%38), 4 (%16), 11(%46) şeklinde analiz edilmiştir. Alelik dağılımlar incelendiğinde C aleli çalışma grubunda 22 (%46), T aleli 26 (%54) olarak bulunmuştur. Çalışma grubumuzda kız ve erkek sprinter ve uzun mesafe koşucularında genotip değerlerini istatistiksel açıdan karşılaştırdığımızda  $p=0,65$  olması açısından gruplar ve cinsiyetler arasında anlamlı farklılıklar saptanamamıştır. Erkek sporcularda  $p=0,61$ , kadın sporcularda.  $p=0,34$  bulunmuştur (Tablo 7).

*Bsm I* (rs1544410) polimorfizmi için elde edilen bulgulara göre çalışmaya katılan atletlerin AA, AG,GG genotip ve yüzdeleri sırasıyla 8(%33), 13 (%54), 3(%12) bulunmuştur. Alelik dağılımlar incelendiğinde A aleli çalışma grubunda (%60), G alleli (%40) olarak bulunmuştur. Çalışma grubumuzda kız ve erkek sprinter ve uzun mesafe koşucularında genotip değerleri istatistiksel açıdan karşılaştırdığımızda  $p>0,05$  olması açısından gruplar ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo8).

D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs4588 için elde edilen bulgulara göre çalışmaya katılan atletlerin genotip ve yüzdeleri sırasıyla GG,GT 15(%62), 9(%38) şeklinde bulunurken, TT genotiplerine ise rastlanılmamıştır. Alelik dağılımları



incelendiğinde G ve T aleleri sırasıyla 39 (%81) ve 9 (%19) olarak analiz edilmiştir. Çalışma grubumuzda kız ve erkek sprinter ve uzun mesafe koşucularında genotip değerleri istatistiksel açıdan karşılaştırdığımızda  $p>0,05$  olması açısından gruplar ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (Tablo 9).

D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs7041 için elde edilen bulgulara göre çalışmaya katılan atletlerin genotip ve yüzdeleri sırasıyla CC,AC, AA 9(%37,5) 9 (%37,5), 6 (%25) olarak bulunmuştur. Allelik dağılımlar incelendiğinde D vitamini bağlayıcı proteinlerinden rs 7041'in A alleli çalışma grubunda 27(%56), C alleli 21(%44) olarak bulunmuştur Çalışma grubumuzda kız ve erkek sprinter ve uzun mesafe koşucularında genotip değerleri istatistiksel açıdan karşılaştırdığımızda  $p>0,05$  olması açısından gruplar ve cinsiyetler arasında anlamlı farklılıklar saptanamamıştır (Tablo10).

**Tablo:7** Analiz edilen rs (2228570) polimorfizminin atletlerdeki dağılımı

	Branş		GENOTİP			ALLEL FREKANSI	
			CC	CT	TT	C	T
Kız (11)	Sprinter	Sayı	2	-	3	4	6
		Yüzde	%8	-	%13	%8	%13
	Uzun mesafe	Sayı	2	2	2	6	6
		Yüzde	%8	%8	%8	%13	%13
Erkek (13)	Sprinter	Sayı	4	2	4	10	10
		Yüzde	%17	%8	%17	%21	%21
	Uzun mesafe	Sayı	1	-	2	2	4
		Yüzde	%4	-	%8	%4	%8
Toplam		Sayı	9	4	11	22	26
		Yüzde	(%38)	(%16)	(%46)	(%46)	(%54)

**Tablo:8** Analiz edilen rs (1544410) polimorfizminin atletlerdeki dağılımı

	Branş		GENOTİP			ALLEL FREKANSI	
			AA	AG	GG	A	G
Kız (11)	Sprinter	Sayı	2	2	1	6	4
		Yüzde	%8	(%8)	(%4)	(%12,5)	%8
	Uzun mesafe	Sayı	-	5	1	5	7
		Yüzde	-	(%21)	(%4)	(%10)	(%15)
Erkek (13)	Sprinter	Sayı	3	6	1	12	8
		Yüzde	(%12,5)	(%25)	(%4)	(%25)	(%17)
	Uzun mesafe	Sayı	3	-	-	6	-
		Yüzde	(%12,5)	-	-	(%12,5)	-
Toplam		Sayı	8	13	3	29	19
		Yüzde	(%33)	(%54)	(%12)	(%60)	(%40)

**Tablo:9** Analiz edilen rs(4588) polimorfizminin atletlerdeki dağılımı

	Branş		GENOTİP			ALLEL FREKANSI	
			GG	GT	TT	G	T
Kız (11)	Sprinter	Sayı	4	1	-	9	1
		Yüzde	(%17)	(%4)	-	(%19)	(%2)
	Uzun mesafe	Sayı	2	4	-	8	4
		Yüzde	(%8)	(%17)	-	(%17)	(%8)
Erkek (13)	Sprinter	Sayı	7	3	-	17	3
		Yüzde	(%29)	(%13)	-	(%35)	(%6)
	Uzun mesafe	Sayı	2	1	-	5	1
		Yüzde	(%8)	(%4)	-	(%10)	(%2)
Toplam		Sayı	15	9	-	39	9
		Yüzde	(%62)	(%38)	-	(%81)	(%19)

**Tablo10:** Analiz edilen rs(7041) polimorfizminin atletlerdeki dağılımı

	Branş		GENOTİP			ALLEL FREKANSI	
			CC	AC	AA	C	A
Kız	Sprinter	Sayı	3	2	-	8	2
		Yüzde	(%12,5)	(%8)	-	(%17)	(%4)
	Uzun mesafe	Sayı	1	1	4	3	9
		Yüzde	(%4)	(%4)	(%17)	(%6)	(%19)
Erkek	Sprinter	Sayı	3	6	1	12	8
		Yüzde	(%12,5)	(%25)	(%4)	(%25)	(%17)
	Uzun mesafe	Sayı	2	-	1	4	2
		Yüzde	(%8)	-	(%4)	(%8)	(%4)
Toplam		Sayı	9	9	6	27	21
		Yüzde	(%37,5)	(%37,5)	(%25)	(%56)	(%44)

**Tablo 11:** *FokI* (rs2228570) ve *Bsm I* (rs1544410) polimorfizmlerin atletlerdeki kombine dağılımı

	<i>BsmI</i>		
<i>FokI</i> (GENOTİP SAYISI) SPRINTER (15)	AA	AG	GG
CC	4	1	2
CT	-	2	-
TT	1	5	-
<i>FokI</i> (GENOTİP SAYISI) MESAFE (9)	AA	AG	GG
CC	2	2	-
CT	-	2	-
TT	1	1	-

Çalışma grubumuzda rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmleri kombine olarak sprinter sporcularda değerlendirildiğinde en fazla genotip 5 sporcuda TT+ AG genotipleri bulunurken, CT+AA, CT+GG, TT+GG genotipleri ise hiçbir bireyde gözlenmemiştir. Çalışma grubumuzda *FokI* (rs2228570) ve *BsmI* (rs1544410) polimorfizmleri kombine olarak kısa mesafe sporcularda değerlendirildiğinde 2 sporcuda CC+AA, CC+AG, CT+AG genotipleri bulunurken, CC+GG,CT+GG,TT+GG genotipleri hiçbir bireyde gözlenmemiştir (Tablo11).

**Tablo 12:** rs 4588 ve rs 7041 polimorfizmlerin atletlerdeki kombine dağılımı

	Rs 7041		
rs4588 (GENOTİP SAYISI) Sprinter (15)	CC	AC	AA
GG	6	5	-
GT	-	3	1
TT	-	-	-
Rs4588 GENOTİP SAYISI) Mesafe (9)	CC	AC	AA
GG	3	-	1
GT	-	1	4
TT	-	-	-

Çalışma grubumuzda rs7041 ve rs4588 polimorfizmleri sprinter sporcularda kombine olarak değerlendirildiğinde en fazla genotip 6 sporcuda CC+ GG, 5 sporcuda AC+GG , 3 sporcuda AC+GT genotipleri bulunmuştur. CC+ GT,CC+ TT,

AC+TT, AA+GG, AA+TT genotipleri ise hiçbir bireyde gözlenmemiştir. Çalışma grubumuzda rs7041 ve rs4588 polimorfizmleri kısa mesafe sporcularda kombine olarak değerlendirildiğinde en fazla genotip 4 sporcuda AA+GT bulunurken, AC+GG, CC+GT,CC+TT, AC+TT,AA+TT genotipleri hiçbir bireyde gözlenmemiştir.

#### 4.2.DMF-T Oral Hijyen Değerlendirilmeleri

Oral hijyen değerlendirmesi DMF-T indeksi ile tespit edilmiştir. Bu sonuçlar oral hijyen soruları ile desteklenmiştir. “Günde kaç kere dişinizi fırçalarsınız” sorusuna, 2 kişi günde 2’den fazla, 8 kişi günde 2 kere, 7 kişi günde 1 kere, 2 kişi ise arasıra fırçalarını cevabı vermiştir. DMF-T indeksi 0-1 arası iyi, 2-4 orta kabul edilebilir, 5-10 kötü, 10 ve üstü çok kötü şeklinde değerlendirilmiştir.

*FokI* (rs2228570) polimorfizminde DMFT analizi ile genotipler karşılaştırıldığında TT genotipli bireylerde 0-1 arası 5, 2-4 arası 3, 5-10 arası 2, 10 ve üzeri 1 şeklinde bulunmuştur. CT genotipli bireylerde ise sırasıyla 0-1, 2-4, 5-10 birey sayıları; 2,1,1 şeklinde bulunurken, CT genotipi 10 ve üstü olan bireye rastlanılmamıştır. CC genotipli bireylerde DMFT indeksi 2-4 arası 4, 5-10 arası 4, 10 ve üzeri 1 kişi de rastlanırken, 0-1 arasında ise hiçbir bireyde rastlanmamıştır.Tablo 13’de genotip ve DMFT indeksi gösterilmiştir.

**Tablo 13:** rs2228570 polimorfizmin genotip ve DMFT değerleri

FokI rs2228570	DMFT İNDEKSİ							
	0-1		2-4		5-10		>10	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
CC	-	-	4	(%44)	4	(%44)	1	(%12)
CT	2	(%50)	1	(%25)	1	(%25)	-	-
TT	5	(%45)	3	(%27)	2	(%18)	1	(%10)

*BsmI* rs1544410 polimorfizminde DMFT analizi ile genotipler karşılaştırıldığında AA genotipli bireylerde 0-1 arası 2, 2-4 arası 4, 5-10 arası 2

bulunurken, 10 ve üzeri hiçbir bireyde rastlanılmamıştır. AG genotipli bireylerde ise sırasıyla 0-1, 2-4, 5-10, 10 ve üzeri birey sayıları; 3,3,5,2 şeklinde bulunmuştur. GG genotipli bireylerde DMFT indeksi 0-1,2-4 sırasıyla 2,1 iken, 5-10 ve 10 ve üzeri bireylerde ise rastlanılmamıştır. Tablo 14’de genotip ve DMFT indeksi gösterilmiştir.

**Tablo14:** rs1544410 genotipleri ve DMFT değerleri

BsmI rs1544410	DMFT İNDEKSİ							
	0-1		2-4		5-10		>10	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
AA	2	(%25)	4	(%50)	2	(%25)	-	-
AG	3	(%23)	3	(%23)	5	(%38)	2	(%16)
GG	2	(%67)	1	(%33)	-	-	-	-

D vitamini bağlayıcı proteininden rs7041 polimorfizminde DMFT analizi ile genotipler karşılaştırıldığında CC genotipli bireylerde 0-1 arası 2, 2-4 arası 3, 5-10 arası 3 bulunurken, 10 ve üzeri 1 şeklinde bulunmuştur. AC genotipli bireylerde ise sırasıyla 0-1, 2-4, 5-10 arası birey sayıları; 4,1,4 şeklinde bulunurken, AC genotipli bireylerde DMFT indeksi 10 ve üzeri bireye rastlanılmamıştır. AA genotipli bireylerde DMFT indeksi sırasıyla 0-1 arası 1, 2-4 arası 4, 5-10 arası 1 şeklinde bulunurken, 10 ve üzeri bireylerde ise rastlanılmamıştır. Tablo 15’te genotip ve DMFT indeksi gösterilmiştir.

**Tablo 15:** D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs7041 DMF-T değerleri

Rs7041	DMFT İNDEKSİ							
	0-1		2-4		5-10		>10	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
CC	2	(%22)	3	(%33)	3	(%33)	1	(%12)
AC	4	(%44)	1	(%12)	4	(%44)	-	-
AA	1	(%16)	4	(%68)	1	(%16)	-	-

D vitamini bağlayıcı proteininden rs4588 polimorfizminde DMFT analizi ile genotipler karşılaştırıldığında GG genotipli bireylerde 0-1 arası 5, 2-4 arası 5, 5-10 arası 4 bulunurken, 10 ve üzeri 1 şeklinde bulunmuştur. GT genotipli bireylerde ise sırasıyla 0-1, 2-4, 5-10 arası birey sayıları; 2,3,4 şeklinde bulunurken, GT genotipli bireylerde DMFT indeksi 10 ve üzeri bireye rastlanılmamıştır. TT genotipli bireylerde DMFT indeksi hiçbir bireyde rastlanmamıştır. Tablo 16’da genotip ve DMFT indeksi gösterilmiştir.

**Tablo 16:** D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs4588 ve genotipleri ve DMFT değerleri

Rs4588	DMFT İNDEKSİ							
	0-1		2-4		5-10		>10	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
GG	5	(%33)	5	(%33)	4	(%27)	1	(%7)
GT	2	(%22)	3	(%33)	4	(%45)	-	-
TT	-		-		-	-	-	-

SPORCU	<i>FokI</i> rs2228570	<i>BsmI</i> rs1544410	rs7041	rs4588	DMFT İNDEKSİ			
					D	M	F	T
(SPRİTER)	TT	AG	CC	GG	2	2	6	10
(SPRİTER)	TT	AA	AC	GT	2	0	5	7
(SPRİTER)	TT	AA	AC	GG	0	0	0	0
(SPRİTER)	TT	GG	AC	GG	0	0	1	1
(SPRİTER)	TT	GG	CC	GG	1	0	0	1
(SPRİTER)	CC	AA	AC	GG	0	0	4	4
(SPRİTER)	CC	AG	CC	GG	5	0	2	7
(SPRİTER)	CC	AG	AA	GT	2	0	5	5
(SPRİTER)	CC	AG	AC	GT	4	2	3	9
(SPRİTER)	TT	AA	AC	GG	0	0	1	1
(SPRİTER)	CC	AG	AC	GG	5	0	2	7
(SPRİTER)	TT	AA	CC	GG	2	0	1	3
(SPRİTER)	CC	AG	CC	GG	2	1	8	11
(SPRİTER)	CT	AG	CC	GG	0	0	0	0
(SPRİTER)	CT	AG	AC	GT	3	1	1	5
(MESAFE)	TT	AA	CC	GG	4	0	0	4
(MESAFE)	TT	AA	CC	GG	2	0	4	6
(MESAFE)	CC	AA	AA	GT	2	0	2	4
(MESAFE)	CT	AG	CC	GG	1	1	1	3
(MESAFE)	CT	AG	AC	GT	0	0	1	1
(MESAFE)	CC	GG	AA	GT	0	0	3	3
(MESAFE)	CC	AG	AA	GT	2	0	0	2
(MESAFE)	TT	AG	AA	GG	0	0	2	2
(MESAFE)	TT	AG	AA	GT	0	0	0	0

**Tablo 17:** Çalışmamıza katılan sporcuların genotip ve DMFT Değerleri



## 5.TARTIŞMA ve SONUÇLAR

D vitamininin birçok metabolik olaylarda görev alarak insan yaşamında önemli görevler üstelendiğini günümüze kadar yapılan çalışmalar göstermektedir (Yanık, 2014). Vitamin D reseptör protein aktivitesi *VDR* genindeki mutasyonlar tarafından etkilendiği yapılan çalışmalarla belirtmişlerdir. *VDR* proteini, diş çürüğü ile ilişkili D vitamini ile etkileşim yoluyla, D vitamininin biyolojik fonksiyonuna aracılık etmektedir (Valdivielso ve ark., 2006). D vitamini reseptörü yapısında meydana polimorfizmler sonucunda ağız ve diş sağlığı problemleri (diş çürüğü, periodontal hastalıklar vb.) ve çeşitli metabolik hastalıklar meydana gelmektedir. Diş çürüğü oluşumu oral hijyen, diyet, bakteri gibi epigenetik faktörler ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanmaktadır.

Diş çürük oluşumuna yatkınlık oluşturan allelerin bireylerde saptanması, çürük oluşumuna sebep olan epigenetik faktörlerin engellenmesi ve bireylerde oral hijyenin çoğaltılması yoluyla sağlıklı yaşam kalitesine sahip fertlerin yetişmesi mümkün olabilmektedir (Ulucan ve ark., 2010).

Düzenli egzersiz yapan fertlerin ve sporcuların metabolizmalarının farklı olmasından dolayı çalışmalar sonucunda toplumdan elde edilen birçok biyolojik verinin düzenli egzersiz yapanlarda daha farklı olmasına neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca sporcu metabolizmasının normal popülasyondan farklı olmasından dolayı elde edilen verilerin atletlerde daha farklı olmasına neden olabilmektedir.

### 5.1. *VDR* geni rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerin ağız ve diş sağlığı üzerine etkisi

Çalışma grubumuzda *FokI* (rs2228570) gen polimorfizmde TT (%46) genotipi CT ve TT genotiplerine oranla daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. *BsmI* (rs1544410) polimorfizminde ise AG (%54) genotipi, AA ve GG genotipine oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda *Bsm I* (rs1544410) polimorfizmlerin ağız ve diş sağlığı üzerine etkisi olabileceğini hakkında genelleme yapabilmemiz mümkün olabilmektedir.

Kemik ve diş gelişiminde önemli görevler üstlenen D vitamini reseptörünün diş çürük oluşumuna olan etkisini araştırmışlar. Yapılan çalışmada D vitamin reseptör genindeki rs1544410 ve *Apal* polimorfizmlerinin bireylerde diş çürük oluşumuna etkisinin olmadığı, gende bulunan diğer polimorfizmlerin polimorfizmlerin bireylerde diş çürük oluşumu yatkınlığına neden olabileceğini bildirmişlerdir (Sengün ve ark., 2003).

Coğulu ve ark. (2016)'daki çalışmasında 150 (75 erkek, 75 kadın, yaş ortalaması:  $10.19 \pm 1.61$  yıl) yüksek (n=55) –orta (n=57) –düşük (n=38) seviyede çürük riski olan olan çocuklarda *Apal*, rs2228570, *CDX2* ve *TaqI* polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamışlardır. Aktif çürük-ve çürük içermeyen çocuklar (p =0.029) arasında *TaqI* genotipleri (tt) sıklığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. *Apal*, *CDX2*, rs2228570 genotipleri ile diş çürükleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Gelecekte, VDR gen polimorfizminin yüksek çürük riski olan hastaların belirlenmesi için bir belirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir.

4-7 yaş arasında gelişme çağındaki olan 380 Çinli çocuk (203 kız ve 177 erkek) üzerinde rs1544410, *TaqI*, *Apal* ve rs2228570 polimorfizmleri ile diş çürük oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Çalışma sonucunda %95 oranında yüksek oranda AG genotip frekansı ve istatistiksel açıdan da p=0,007 görülmesi rs1544410 polimorfizmi ile diş çürüğünün ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada AG genopinin yüzde olarak yüksek oranda görülmesi bizim çalışmamız ile uygunluk göstermektedir. Araştırmacılar rs2228570, *Apal*, *TaqI* polimorfizmleri ile diş çürük oluşumu arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Kong ve ark., 2017).

VDR polimorfizmlerinin periodontitise duyarlılıkta etkili olabileceği öne sürülmüş, ve VDR genindeki birçok polimorfizm kronik periodontitis ile ilişkisi olduğuna dair çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Selvaraj ve ark.,2004).

Agresif ve kronik periodontal hastalığa yatkınlık ile D vitamin reseptör (VDR) gen polimorfizmi arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmak amacıyla 1332 vaka ve 1302 kontrol grubu üzerinde D vitamini reseptörlerinden rs1544410, rs2228570, *TaqI* (rs731236), ve *Apal* (rs7975232) içeren 4 polimorfizmi alel ve genotip dağılımı

açısından karşılaştırmışlardır. Yapılan analiz sonucunda kronik periodontitis olgusu istatistiksel açıdan rs1544410 polimorfizminde GG genotip oranı  $p=0.02$  düşük frekansta bulunurken, *Apal* AA genotipi  $p<0.001$  daha yüksek frekansta, *TaqI* TT genotip oranı ise  $p=0.049$  daha yüksek oranda bulunmuş, rs2228570 polimorfizminde ise periodontitis ile ilgili herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda istatistiksel açıdan rs1544410 ve rs2228570 polimorfizminde anlamlı farklılık bulunmaması yönünden benzerlik göstermektedir (Deng ve ark.,2011).

Genelleştirilmiş agresif periodontitis (GAP) sonucu şiddetli inflamasyon ve alveol kemik kaybı gözlenmektedir. D vitamini reseptörü (VDR), kemik metabolizması ve inflamasyon ile ilişkili genlerin yapısını düzenlediğinden polimorfizmler ve haplotip GAP VDR proteininin fonksiyonel aktivitesini etkileyebilmektedir.

Genelleştirilmiş Agresif periodontal hastalığın genetik açıdan bireysel yatkınlıkla ilişkisini 93 periodontal hasta ve 143 kontrol grubu üzerinde *BsmI* rs1544410, *FokI* (rs2228570), *TaqI* polimorfizmini incelemişler. rs2228570 polimorfizminin CC genotipinin  $p=0,028$  oranında bulunması sonucu polimorfizmin periodontal hastalığın gelişiminde etkili olduğu sonucuna varmışlardır (Park ve ark., 2006).

Genetik faktörlerin agresif periodontitis üzerinde güçlü bir etkisi olabileceğini ifade eden Li ve ark. (2008), 51 Çinli agresif periodontitis ve 53 periodontal kontrol grubu bireyler üzerinde vitamin D reseptör gen polimorfizmlerinin yaygın agresif periodontitisle olan ilişkisini genotip ve alel frekansları açısından karşılaştırmışlar. VDR rs2228570 polimorfizminin CC genotip ve alellerinin iki grup arasında istatistiksel dağılımın sırasıyla  $p=0.043$  ve  $p=0.012$  olması rs2228570 polimorfizminin Çinli hastalarda yaygın agresif periodontitis ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca rs2228570 polimorfizminde C alelinin yüksek oranda olması yaygın agresif periodontitis geliştirme riskini arttırmaktadır. Ancak D vitamini reseptörü rs1544410, *Apal* ve *TaqI* polimorfizmleri ile iki grup arasında genotip veya alel frekansları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır

Dentinogenesis imperfekta, Tip II (DGI-II) otozomal dominant kalıtım ve hem birincil hem de ikincil dentisyonu etkileyen anormal dentin yapısı ile karakterize edilen bir durumdur. Ulucan ve ark., (2013)'deki çalışmasında D vitamini

reseptörlerinden rs2228570, rs1544410, *TaqI* polimorfizmi ile dentinogenesis imperfekta tip II (DGI-II) arasındaki ilişkiyi bir Türk ailesinde araştırmışlardır. Çalışma sonucunda dentinogenesis imperfekta görülen anne ve kızlarında rs1544410 polimorfizminde GG genotipi, baba ve oğlunda aynı polimorfizm için AG genotipi görülürken, *TaqI* polimorfizminde etkilenen çocuklarda tt, ailenin geri kalan üyelerinde ise Tt, rs2228570 polimorfizmi için ailenin tüm fertlerinde CC genotipi gözlenmiştir. Çalışma sonucunda rs1544410 polimorfizmindeki GG genotipinin dentinogenesis imperfekta (DGI-II) ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

VDR geni, kemik metabolizmasını ve inflamasyon ile ilişkili genler ve tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) düzenlemektedir. Bu amaçla, Wang ve ark., (2009)'daki çalışmasında Çin popülasyonunda 107 hasta ve 121 kontrol grubunda VDR genlerinin, *TaqI*, *Apal*, rs2228570, rs1544410 polimorfizmleri ile kronik periodontitis (CP) arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. *TaqI* polimorfizminde genotipleri ve alel dağılımı sırasıyla  $p = 0.019$  ve  $p = 0.039$  istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır. Çin popülasyonunda *TaqI* polimorfizmindeki TT genotipi ve T allelinin kronik periodontitis ile ilişkili olduğu saptanmıştır. VDR genindeki rs1544410, *Apal* veya rs2228570 polimorfizmleri her iki grup arasında değerlendirilmiş ancak genotip dağılımında veya alel frekanslarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Çocuk sporcularının ağız-oral sağlık durumu ile ilgili literatür çok sınırlı bu yüzden sonuçların karşılaştırılması mümkün olmamaktadır. Thriandini ve ark., (2013), ortalama yaşları 13.4 olan çocuk atletlerin neredeyse % 70'inde görünür tedavi edilmemiş çürüğe sahip olduğunu gözlemledi.

Benzer bir çalışma Oredugba ve ark. (2010) tarafından Nijerya'da ve çocuk atletler üzerinde yapıldığında %22.4'ünde çürük lezyonlarının tedavisinin olmadığını belirtmişlerdir.

## **5.2 VDR bağlayıcı proteinlerinden rs4588 ve rs7041 polimorfizmlerin ağız ve diş sağlığı üzerine etkisi**

Çalışmamızda rs4588 polimorfizmin sonuçlarına baktığımız zaman GG genotipinin sporcularda 15 (%62), GT genotipi ise 9 (%38) olarak saptanmıştır. TT

genotipine hiçbir bireyde rastlanılmamıştır. Alelik dağılımlara bakıldığında ise G alleli %81 iken, TT aleli %19 olarak bulunmuştur. rs 7041 polimorfizmi sonuçlarına bakıldığında ise CC genotipinin 9 (%37,5), AC genotipi 9 (%37,5), 6 (%25) AA olarak saptanmıştır. Alelik dağılımlara bakıldığında C aleli %56 iken, A aleli %44 olarak bulunmuştur.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ilgili polimorfizmlerin ağız ve diş sağlığı üzerine etkisini araştıran çalışmaya rastlanılmaktadır Bu yüzden çalışmamızdaki verileri herhangi bir çalışma ile kıyaslayamamaktayız.

### **5.3. VDR geni rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmleri ile DMF-T ilişkisi**

Çalışma kohortumuzdaki atletlerde rs2228570 polimorfizminde DMFT analizi ile genotipler karşılaştırıldığında CC genotipli bireylerde 2-4 arası değere sahip 4 bireyde (%44) oranında orta derecede, 5-10 arasında 4 bireyde %44 kötü olarak değerlendirilmektedir. 10 ve üstü 1 bireyde DMFT değeri %12 oranında çok kötü olarak değerlendirilmiştir. CT genotipinde 0-1 arasında 2 bireyde %50 oranında DMFT değeri iyi, 2-4 arasında 1 bireyde %25 oranında orta derecede, 5-10 arasında 1 bireyde %12 oranında olması DMFT değeri kötü, 10 ve üzeri değere hiçbir bireyde saptanmamıştır. TT genotipinde 0-1 arasında 5 bireyde %45 oranında DMFT değeri iyi, 2-4 arası 3 bireyde %27 oranında orta derecede, 5-10 arasında 2 bireyde %18 oranında DMFT kötü, 10 ve üzeri değere sahip 1 bireyde %10 olarak değerlendirilmektedir. Sonuç olarak TT genotipinde olan bireylerin diş çürüğü oluşumuna yatkın olabileceği sonucuna varılabilmektedir.

Çalışma kohortumuzdaki atletlerde rs1544410 polimorfizminde DMFT analizi ile genotipler karşılaştırıldığında AA genotipinde 0-1 arasında 2 bireyde %25 oranında DMF-T değeri iyi, 2-4 arasında 4 bireyde %50 orta derecede, 5-10 arasında 2 bireyde %25 kötü olarak değerlendirilmektedir. DMFT değeri 10 ve üzeri hiçbir bireyde gözlenmemiştir. AG genotipinde 0-1 arasında 3 bireyde %23 oranında DMFT değeri iyi, 2-4 arasında 3 bireyde %23 oranında orta derecede, 5-10 arasında 5 sporcuda %38 oranında olması DMFT değeri kötü, 10 ve üstü 2 bireyde %16 oranında saptanmıştır. DMFT değeri %38 oranında 5 sporcu görülmesi AG genotipine sahip olan bireylerin diş çürük oluşumuna daha yatkın olduğu sonucuna

varılmıştır. GG genotipinde 0-1 arasında DMFT değeri %67, 2-4 arasında %33 oranında orta derecede, 5-10 değeri ve 10 ve üzeri değer hiçbir bireyde gözlenmemiştir.

4-7 yaşlar arasında gelişme çağında olan 380 Çinli çocuk (203 kız ve 177 erkek) üzerinde rs1544410, *TaqI*, *ApaI*, rs2228570 polimorfizmleri ile diş çürük sıklıklarını incelemiş, yaş ortalaması 5.85 olan çocukların DMFT değeri 4,4 iken, yaş ortalaması 5.72 olan çocukların DMFT değeri 6,6 olarak saptanmıştır (Kong ve ark.,2017).

Almanya'daki Özel Olimpiyatlarda yer alan 12-17 yaş arasındaki çocuk atletleri fiziksel performans ile ağız sağlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde çürük prevalansının % 58 ve ortalama DMFT değerinin 2,3 olduğu tespit edilmiştir. Atletlerdeki oral sağlık durumunun performansı etkilediği sonucuna varılmıştır (Bissar ve ark.,2010).

12 yaş aralığında 10, 20, 30m kısa mesafe koşucusu olan 86 çocuk sporcular üzerinde yapılan çalışmada DMFT değerleri ile sportif performansı arasındaki ilişkiyi karşılaştırılmış, DMFT indeks değeri 3'ten daha az olan sporcuların DMFT değeri 3'ten daha fazla olanlara göre anlamlı derecede iyi performans gösterdiğini ve DMFT değerleri ile performans testleri sonuçları arasında bir güçlü bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (Bağlar ve ark., 2016).

#### **5.4. VDR geni rs7041 ve rs4588 polimorfizmleri ile DMF-T ilişkisi**

Çalışma kohortumuzda D vitamini bağlayıcı proteinlerinden rs7041 polimorfizmi DMFT analizi ile genotipler karşılaştırıldığında CC genotipinde 0-1 arası değerde 2 bireyde %22 oranında DMF-T değeri iyi, 2-4 arası değer 3 bireyde %33 orta derecede, 5-10 arası değer ise 3 bireyde %33 oranında kötü olarak değerlendirilmektedir. 10 ve üzeri 1 bireyde DMFT değeri %12 oranında çok kötü olarak değerlendirilmiştir. AC genotipinde 0-1 arası değer 4 bireyde %44 oranında DMFT değeri iyi, 2-4 arasında 1 bireyde %12 oranında orta derecede, 5-10 arası değerde 4 bireyde %44 oranında olması DMFT değeri kötü olarak değerlendirilirken, 10 ve üzeri değere hiçbir bireyde saptanmamıştır. AA genotipinde 0-1 arasında 1 bireyde %17 oranında DMFT değeri iyi, 2-4 bireyde 4 %66 oranında orta derecede, 5-10 arasında 1 bireyde %17 oranında DMFT kötü olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak AA genotipinde %66 oranında DMFT değeri 2-4 arasında görülmesi bireylerin diş çürüğü oluşumuna orta derecede yatkın olduğu sonucuna varılabilmektedir.

Çalışma kohortumuzda D vitamini bağlayıcı proteinlerden rs4588 polimorfizmi DMFT analiz ile genotip açıdan karşılaştırıldığında GG genotipinde 0-1 arasında 5 bireyde (%33) oranında olması DMF-T değeri iyi, 2-4 arası değerde 5 bireyde (%33) orta derecede, 5-10 arası değer 3 bireyde (%4) kötü düzeyde, 10 ve üstü 1 bireyde DMFT değeri (%7) çok kötü olarak değerlendirilmektedir. GT genotipinde 0-1 arasında 2 bireyde (%22) oranında olması DMFT değeri iyi, 2-4 arası 3 bireyde (%33) oranında orta derecede, 5-10 arası değerde 4 bireyde (%45) oranında olması DMFT değeri kötü olarak değerlendirilmektedir. 10 ve üstü hiçbir bireyde saptanmamıştır. TT genotipinde DMFT değeri hiçbir bireyde gözlenmemiştir. Sonuç olarak GT genotipinde DMFT değeri 5-10 arası değerde %45 oranında görülmesi bireylerin diş çürüğü oluşumuna yatkın olduğu sonucuna varılabilmektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ilgili polimorfizmler ile DMFT ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu yüzden çalışmamızdaki verileri herhangi bir çalışma ile kıyaslayamamaktayız.

### **5.5 D vitamini reseptörü rs2228570 ve rs1544410 polimorfizmlerin atletik performansa etkisi**

Çalışma grubumuzda rs2228570 polimorfizmleri incelendiğinde TT genotipi ve T allelinin, rs1544410 genotipleri cinsiyet ve mesafelerine göre incelendiğinde kız uzun mesafe ve erkek sprinterlerde AG genotipinin en yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. Alelik formlara bakıldığında ise AA alelinin toplamda %60'lık orana sahip olduğu tespit edilmiştir. Uzun mesafe erkek sporcularda GG alleli hiç görülmemiştir. A alelinin transkripsiyon oranının düşük olmasının bu allelinin özellikle uzun mesafe koşucuları için bir dezavantaj olduğunu düşündürmektedir.

Genç İtalyan erkek futbolcular üzerinde rs2228570 polimorfizmi ile yapılan çalışmada CC genotipini %52, CT genotipini %34 ve TT genotipini %14 olarak bulmuşlar, elde edilen genotip sonuçlarının futbola yatkınlıkta önemli bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (Micheli ve ark.,2011).

46 yetişkin Brezilyalı futbolcu üzerinde rs2228570 polimorfizmi incelenmiş, CC, CT ve TT genotip yüzdelerini sırasıyla %41.3, %47.8, %10.9 olarak bulmuşlardır (Diogenes ve ark., 2010).

54 İtalyan sporcu üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise CC genotipi %46.3, CT (%38.8) ve TT (%14.8) olarak belirlenmiştir (Massidda ve ark.,2014).

70 yaş üzeri 501 sağlıklı kadında, rs1544410 polimorfizminin, *VDR* olan ilişkisini araştırdıkları çalışmada ise G alleli bulunduranların bulundurmayanlara göre daha kuvvetli olduklarını belirtmişlerdir (Geusens ve ark., 1997).

Yaşlı erkeklerde yapılan çalışmada ise izometrik kas kuvveti ve *VDR* genotipi arasında herhangi bir bağlantıya rastlanılmamıştır (Roth ve ark., 2004).

62 kafa kadın sporcuda yapılan *VDR BsmI* polimorfizmi ve kas kuvveti arasındaki ilişki incelenmiş ancak herhangi bir bağlantı bulunamamıştır (Gavin ve ark., 2010).

rs1544410 polimorfizminin kas kuvvetine olan etkisi 170 İsveçli kadın üzerinde yapılan çalışmada değerlendirilmiş. AA genotipli kadınların diğer genotiplere göre hamstring kaslarının kuvveti bakımından daha güçlü olduğu, kuadriseps kas kuvvetleri arasında ise herhangi bir bağlantının bulunmadığını bildirmişlerdir (Grundberg ve ark., 2004).

Ağır egzersiz yapan sporcularda rs1544410 ve rs2228570 polimorfizmlerinin özellikle stres kırık riskini arttırdığı ve sağlıklı antrenman programlarının oluşturması için bu genetik varyasyonların analiz edilmesi gerektiği bildirilmektedir (McClung ve ark.,2010).

385 İsrail’li askerler ile yapılan çalışmada içlerinde *VDR* geninin bulunduğu 17 gen analiz edilmiş stres kırık oluşumunda *VDR* geninin önemi bu çalışma kohortunda belirlenmiştir (Yanovich ve ark., 2012).

*VDR* polimorfizmlerinin (*BsmI*,*FokI* ve *Apal*) etkisini jimnastikçilerin üzerinde analiz edilmiş ancak *VDR* genotipleri ile atletik performansı arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (Morucci ve ark., 2014).

Rabon-Stith ve ark.(2005) 206 sağlıklı bireylerde endurans antrenmanlarının kemik-mineral yoğunluğunun üzerinde rs2228570 polimorfizmlerinin etkilerinin olduğu çalışmada belirtilmiştir. Aynı çalışmada benzer çalışmada aerobik antrenman ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada *Apal*



ve *Bsm1* polimorfizmlerinin kas dayanıklılığına olan etkisini belirtilmiş, aynı etkinin *Taq1* polimorfizmi ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (Wang ve ark.,2006)

Massidda ve ark. (2014) İtalyan futbolcular üzerinde yaptığı çalışmada 6 farklı VDR polimorfizmi analiz edilmiş, incelenen polimorfizmler ile fizyolojik özellikler arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.

Sonuç olarak incelenen gen polimorfizmlerin gerek atletik performans gerek ise diş çürükleri ile olan ilişkisinin daha netleştirilebilmesi için daha yüksek verili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



## KAYNAKLAR

Acarkan Tijen. D Vitamini. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi.2015;9(3).

Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nature Clinical Practice Endocrinology& Metabolism. 2008;4:80-90.

Adams JA, Hewison M. Update in vitamin D. Journal Clinical Endocrinol Metabolism. 2010; 95:471-478.

Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. Nature Clinical Practice Rheumatol. 2008;4:404-412.

Allison RJ, Close GL, Farooq A, Riding NR, Salah O, Hamilton B, Wilson MG. Severely vitamin D-deficient athletes present smaller hearts than sufficient athletes. European Journal of Preventive Cardiology. 2015; 22(4):535-542.

Altun C, Güven G, Başak F, Akbulut E. Altı-onbiryaş grubu çocukların ağız-diş yönünden değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi. 2005;47:114-118.

Anand N, Chandrasekaran SC, Rajput NS. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. Journal of Indian Society Periodontology. 2013;17:302-308.

Andresen C, Olson E, Nduaka C, Pero R, Bagi CM. Action of calciotropic hormones on bone metabolism—Role of Vitamin D3 in bone remodeling events. Am J Immunol 2006;2:40–51.

Anic GM, Weinstein SJ, Mondul AM, Mannisto S, Albanes D. Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and risk of colorectal cancer. PLoS One. 2014 8;9(7):e102966

Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, et al. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. Cognitive Behavioral Neurology. 2012;25:121-127.

Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low Serum Vitamin D Concentrations in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Disease*. 2013;33:659-674.

Arai H, Miyamoto K, Taketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K, Tonai T, Nishisho T, Mori S, Takeda E. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *Journal of Bone Mineral Research*. 1997;12(6):915-921.

Ardine M, Donadio M. Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw? *Annals of Oncology*. 2006;17:1336–1337.

Audi L, Ramirez MG, Carrascosa A. Genetic determinants of bone mass. *Hormone Research*. 1999;51:105-123.

Bağlar S, Ayan S, Yapıcı H, Arıkan V. The relation between physical performance and oral dental health in child athletes. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2017; 8(1): 11-15.

Bahat G, Saka B, Erten N, Ozbek U, Coskunpınar E, Yıldız S, Sahinkaya T, Karan MA. BsmI polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. *Aging Clinical Exp Research*. 2010;22:198-205.

Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C.J. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006; 297- 316.

Baykara O, Erşen E, Batur Ş, Buyru N. Vitamin D bağlayan protein gen polimorfizmlerinin akciğer kanserindeki rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2017;25(4):622-626.

Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *Journal Clinical Endocrinol Metabolism*. 2009; 94(1): 26.34

Bischoff H, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in human skeletal muscle tissue. *The Histochemical Journal*. 2001; 33:19-24.

Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25 hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq$  60 y. *The American Journal Clinical Nutrition*. 2004; 80(3):752-758.

Bissar AR, Kasche I, Schulte AG. Oral health in 12-to 17 year old athletes participating in the German Special Olympics. *International Journal Paediatric Dentistry*. 2010;20:451-457.

Bratthall, D, Petersen E, Stjernswärd R, Brown J. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. Washington (DC): World Bank; Oral and Craniofacial Diseases and Disorders Chapter 38 Bookshelf ID: NBK11725. 2006;723-736.

Bretz, A, Corby M, Melo R, Coelho Q, Costa M, Robinson M, Schork J, Drewnowski, A, Hart C. Heritability estimates for dental caries and sucrose sweetness preference. *Archives of Oral Biology*. 2006; 51:1156-1160.

Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized multiple-dose study. *Journal American Geriatrics Society*. 2007; 55:234-239.

Bol Y, Smolders J, Duits A, et al. Fatigue and heat sensitivity in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012;126:384-389.

Bowden G. H. W. The Microbial Ecology of Dental Caries, *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2000; 12 (3):138-148.

Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opinion. Pharmacotherapy*. 2008;9:107-118.

Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  the cell dysfunction. *The American Journal of Nutrition*. 2004; 79:820-825.

Clausen F.P. *Pathology of the Dental Hard Tissue*. Copenhagen. 1970;207.

Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology*. 1981;108:1083–1086.

Cogulu D, Onay H, Ozdemir Y, Aslan GI, Ozkinay F, Eronat C. The Role of Vitamin D Receptor Polymorphisms on Dental Caries. *Journal Clinical Pediatr Denties*. 2016;40(3):211-214.

Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*. 2008;17:6-10.

Dayangaç D, Özaydın E, Özbaş Gerçeker F, Çoşkun T, Erdem Yurter H. Sağlıklı Türk Populasyonunda Vitamin D Reseptör (VDR) Gen Polimorfizm Analizi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2002;27:11-16.

Deeley K, Letra A, Rose K, Brandon A, Resick J.M, Marazita L, Vieira AR. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population. *Caries Research*. 2008; 42: 8-13.

De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001; 15:2579-2585.

De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J Clin Nutr* 2004; 80:1689- 1696.

De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Matin T. Clinical results and nutritional consequences of biliopancreatic diversion: three years of follow-up. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2008; 53:234-239.

Deng H, Lui F, Pan F, Cao J. BsmI, TaqI, ApaI, and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and periodontitis: A meta-analysis of 15 studies including 1338 cases and 1302 controls. *Journal Of Clinical Periodontology*. 2011; 38(3):199-207.

Denzer N, Vogt T, Reichrath J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review. *Dermato-Endocrinology*. 2011; 3(3): 205-210.

Diogenes ME, Bezerra FF, Cabello PH, Mendonça LM, Oliveira Junior AV, Donangelo CM. Vitamin D receptor gene FokI polymorphisms influence bone mass in adolescent football (soccer) players. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 108(1):31-38.

Doğan F. Tükürük akış hızının azalmasının ağız ve diş sağlığı açısından önemi ve tedavisi. *Türk Diş Hekimliği Birliği Dergisi*. 1998;44:19-25.

Dörr J, Döring A, Paul F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualized vitamin D supply? *EPMA J*. 2013;29:44.

Dubnov-Raz G, Livne N, Raz R, Rogel D, Cohen AH, Constantini NW, Vitamin D concentrations and physical performance in competitive adolescent swimmers. 2014;26(1):6470.

Ferrari SL, Rizzoli R. Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging. *Molecular Aspects of Medicine*. 2005;26:145–167.

Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20:71-74.

Franklin, D. Shuler, Matthew K. Wingate, G. Hunter Moore, Giangarra C. Sports Health Benefits of Vitamin D. *Sports Health*. 2012; 4(6):496-501.

Furtado S, Payami H, Lockhart PJ, Hanson M, Nutt JG, Singleton AA, Singleton A, Bower J, Utti RJ, Bird TD, de la Fuente-Fernandez R, Tsuboi Y, Klimek ML, Suchowersky O, Hardy J, Calne DB, Wszolek ZK, Farrer M, Gwinn-Hardy K, Stoessl AJ. Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Movement Disorders*. 2004;19:622- 629.

Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gammaglutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *Journal of Neurochemistry*. 1999;73:859-866.

Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. *The American Journal Public Health*. 2006;96:252-261.

Gavin JP, Williams AG. No Association of  $\alpha$ -actinin-3 (ACTN3) and vitamin D receptor (VDR) Genotypes with Skeletal Muscle Phenotypes in Young Women. *Institute for Performance Research*. 2010;7(1): 5-11.

Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *Journal of Bone Mineral Research*. 1997;12: 2082-2088.

Gennari L, Becherini L, Falchetti A, et al. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and molecular Biology*. 2002;81(1):1-24.

Gianforcaro A, Solomon JA, Hamadeh MJ. Vitamin D(3) at 50x AI Attenuates the Decline in Paw Grip Endurance, but Not Disease Outcomes, in the G93A Mouse Model of ALS, and Is Toxic in Females. *PLoS One*. 2013;8:302-343.

Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr Ca. Association between serum 25 hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition examination Survey. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169:384-390.

Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochemical Journal*. 1923; 17: 294-297.

Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(4):223-228.

Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *Journal of Bone Mineral Research*. 1996;11(12):1850-1855.

Grundberg, E., Brandstrom, H., Ribom, E.L., Ljunggren, Ö., Mallmin, H., & Kindmark, A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *European Journal of Endocrinology*. 2004; 150: 323-328.

Gunes S, Sumer AP, Keles GC, Kara N, Koprulu H, Bagci H, Bek Y.. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *Indian Journal Medicine Research*. 2008;127(1):58-64.

Güngör, K. Vitamin ve Minerallerin Diş Hekimliğindeki Önemi. *GÜ Diş hekimliği Dergisi*. 2003; 20(1):51-56.

Hamilton B. Vitamin D and Athletic Performance. The Potential Role of Muscle. *Asian J Sports Medicine*. 2011; 2(4):211-219.

Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:353-356.

Hansdottir S, Monich MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunnighake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *The Journal Immunology*. 2008;181:7090-7099.

Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F18 activity. *Archives of Neurology*. 2005;62:378-382.

Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights*. 2004; 12:19-23.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine: Research & Review Articles*. 2007;357: 266-281.



Holick MF, Chen TCC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal Clinical Nutrition*. 2008;87:1080-1086.

Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal Clinical Nutrition*. 2004; 80.

Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.

Hopkinson N, Li K, Kehoe A, et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in obstructive pulmonary disease. *The American Journal Clinical Nutrition*. 2008; 87:385-390.

Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet*. 2001;58:1500-1503.

Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *Journal of Periodontal Research*. 2011;46:97-104.

Jegier M, Smalc A, Jegier A. Selected dental concerns in sports medicine. *Medicina Sportiva*. 2005;9(2):53-59.

Jeffcoat MK, Chesnut CH. Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors. *The Journal American Dental Association*. 1993;124:49-56.

Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:5500.

Jose M. Valdivielso, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 371:1-12.

Karaoğlanoğlu S, olak K.M. Tükürük Akış Hızı, pH ve Tamponlama Kapasitesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*. 2001;11(2).59-62.

Kholodilov N, Yarygina O, Oo TF, Zhang H, Sulzer D, Dauer W, Burke RE. Regulation of the development of mesencephalic dopaminergic systems by the selective expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in their targets. *Journal Neuroscience*. 2004;24:3136-3148.

Kim JS, Kim YI, Song C, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *Journal Korean Medicine Science*. 2005;20:495-498.

Koçyiğit İD, Kaman S, Atıl F, Tekin U, Tüz H.H. Bisfosfonatlara Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekroz (Bon) Ve Güncel Tedavi Yöntemleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2013;7:116-124.

Kong YY, Zheng JM., Zhang JW, Jiang QZ, Yang XC, Yu M, Zeng S. The relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and deciduous tooth decay in Chinese children. *BMC Oral Health*. 2017; 17:111.

Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, 2005: 847- 875.

Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, Sindelka R, Sjöback R, Sjögren B, Strömbom L, Ståhlberg A, Zoric N. The real-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects Medicine*. 2006;27(23):95-125.

Kumar R. Prenatal factors and the development of asthma. *Curr Opinion Pediatrics* 2008; 20: 682-671.

Larson-Meyer DE, Wiils KS. Vitamin D and Athletes. *Current Sports Medicine Reports*. 2010; 9(4):220-226.

Lee SW, Chuang TZ, Huang HH, Liu CW, Kao YH, Wu LS H. VDR and VDBP genes polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2016;49:783-787.

Lehner T, Lamb JR, Welsh KL Batchelor RJ. Association between HLA-DR antigen and helper cell activity in the control of dental caries. *Nature*. 1981; 292: 770-772.

Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endod*. 2008;106:389–391.

Li S, Yang MH, Zeng CA, Wu WL, Huang XF, Ji Y, Zeng JQ. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese patients with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2008; 43(3):360-363.

Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics& Molecular Biology*. 2006;92:4-8.

Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A. Treatment of 25-OH Vitamin D Deficiency in Older Men With Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4 Is Associated With Reduction in Cardiovascular Events. *American Journal of Therapeutics*. 2013;20(5):480-486.

Liu PT, Stenger S, LI H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Activation of human TLR 2/1 triggers a vitamin D receptor-dependent antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-1773

Liu. 2010.(University Medical Center,Groningen,Netherlands), European Society of Cardiology's Congress,Stockholm.

Lv Z, Tang B, Sun Q, Guo J. Association study between vitamin d receptor gene polymorphisms and patients with Parkinson disease in chinese han population. *The International Journal Neuroscience*. 2013;123:60-64.

Madigan A, Murray PA, Houpt M, Catalanotto F, Feuerman M. Caries experience and cariogenic markers in HIV-positive children and their siblings. *Journal of Pediatric Dentistry*. 1996;18:129-136.

- Mahmoud M, Ibrahima G, Fawzya M, Atwa H. Lack of association of Vitamin D Binding Protein Polymorphisms in Egyptian Children with Type 1 Diabetes. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;15:111-115.
- Mariani, A. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatrica*. 1994; 83:1272-1275.
- Menkes CJ. Clinical manifestations and etiology of osteomalacia. Up to date 1999: 7.
- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol*. 2005; 62:265-281.
- Maroon JC, Mathyssek CM, Bost JW, Amos A, Winkelman R, Yates AP, Duca MA, Norwig JA. Vitamin D Profile in National Football League Players. *The American Journal Sports Medicine*. 2015; 43(5):1241-1245.
- Marsh PD. Microbiologic aspects of dental plaque and dental caries. 1999;43(4):599-614.
- Massidda M1, Scorcu M, Calò CM. New genetic model for predicting phenotype traits in sports. *Internal Journal of Sports Physiology Performance*. 2014; 9(3):554-560.
- McClung JP, Karl JP. Vitamin D and stress fracture :the contribution of vitamin D receptor gene polymorphism. *Nutr Rev*. 2010,68(6):365-369.
- Merlino LA CJ, Mikuls TR, Crhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheumatology*. 2004; 50:72-77.
- Micheli ML, Gulisano M, Morucci G, Punzi T, Ruggiero M, Ceroti M, Marella M, Castellini E, Pacini S. Angiotensin-converting enzyme vitamin D receptor gene polymorphisms and bioelectrical impedance analysis in predicting athletic performances of Italian young soccer players. *J Strength Cond Res*. 2011; 25(8): 2084-2091.
- Minen MT, Karceski S. Multiple sclerosis and disease modifying therapies. *Neurology*. 2011;77:26-30.

Moore J. The role of sugar in the aetiology of dental caries, Sugar and the antiquity of dental caries. *Journal of Dentistry*. 1983; 11 (3):189-90.

Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*. 2008; 8:685–698.

Morrisan Na, Qi JC, Tokita A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367:284-287.

Munger KLM, Zhang S M, O'Reilly E. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62:60-65.

Naylor AJD, Edwardsb SL, The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011; 159- 168.

Nater UM, Rohleder N, Schlotz W, Ehlert U, Kirschbaum C. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(4):392-401.

Nejentsev S, Godfrey L, Snook H, Rance H, Nutland S, Walker NM, Lam AC, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Undlien DE, Rønningen KS, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Newport MJ, Clayton DG, Todd JA. Comparative high-resolution analysis of linkage disequilibrium and tag single nucleotide polymorphisms between populations in the vitamin D receptor gene. *Human Molecular Genetic*. 2004;13(15):1633-1639.

Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *International of Journal Epidemiology*. 2008; 37:113-119.

Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, Proctor BM, Petty M, Chen Z, Schechtman KB, Bernal-Mizrachi L, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;120:687-698.

Oredugba FA, Perlman SP. Oral health condition and treatment needs of Special Olympics athletes in Nigeria. *Special Care in Dentistry*. 2010;30:211-217.

Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, Lerner A, Shoenfeld Y. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *The Israel Medical Association Journal*.2010;12:751-756.

Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2008; 6(1): 23-31

Özdemir G, Ersoy G. Sporcuların Ağız ve Diş sağlığı Sorunlarında Beslenmenin Önemi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2010; 27(1):47-52.

Özkan B. Nutritional rickets. *Journal Clinical Residence Pediatr Endocrinol*. 2010;2:137-143.

Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011; 54(2): 99-119

Özmen İ, Köse O. Vitamin D ve Deri. *Türk Dermatoloji Dergisi*.2008;2:77-83.

Öztürk L, Yarat A, Ulucan K, Akyuz S, Furuncuoğlu H. Investigation of salivary MUC7 gene alterations in dental students with and without caries. *IUBMB Life*. 2009; 61:3.

Park KS, Nam JH, Choi J. The short vitamin D receptor is associated with increased risk for generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontol*. 2006;33(8):524-528.

Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, Clarke A, Franco OH. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36.

Pasquet, P., Oberti, B, El-Ali J, Hladik, C.M. Relationships between threshold-based prop sensitivity and food preferences of Tunisians. *Appetite*. 2002;39:167-173.

Pavlovich DS, Bonci L, Etzel KR. Dental implications of nutritional factors in young athletes. *Dental Clinical of North America*. 2000; 44:161-178.

Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clinic Proceedings*.2003; 78: 463-470.

Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collerone G, Ankers E, Wenger J, Karumanchi SA, Thadhani R, Bhan I Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *Journal of Bone and Mineral Research*.2011; 26:1609–1616.

Powell LV, Leroux BG, Persson RE, Kiyak HA. Factors associated with caries incidence in an elderly population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 1998; 26(3):170-176.

Purvis RJ, Barrie WJ, MacKay GS, Wilkinson EM, Cockburn F, Belton NR. Enamel hypoplasia of the teeth associated with neonatal tetany: a manifestation of maternal vitamin-D deficiency. *Lancet*. 1973;2(7833):811–814.

Qin X, Lu, Yu M Med, Qin, Aiping.et all. Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Ovarian Cancer Risk A Meta-Analysis.*International Journal of Gynecological Cancer*.2013; 23(7) 1178-1183.

Rabon-Stith KM, Hagberg JM, Phares DA, Kostek MC, Delmonico MJ, Roth SM, Ferrell RE, Conway JM, Ryan AS, Hurley BF. Vitamin D receptor FokI genotype influences bone mineral density response to strength training, but not aerobic training. *Experimental Physiology*. 2005;90(4):653-661.

Reich E, Lussi A, Newbrun E. Caries-risk assessment.*Int Dent J*. 1999;49(1):15-26.

Ritchie CS, Joshipura K, Hung HC, Douglass CW. Nutrition as a mediator in the relation between oral and systemic disease: associations between specific measures of adult oral health and nutrition outcomes. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*: 2002;13:291-300.

Roth SM, Zmuda J, Cauley J, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *The Journals of Gerontology*.2004; 59:10-15.

Rucker RB. Handbook of vitamins. 3 ed. New York; Marcel Dekker: 2001;616.

Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49:2-19.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology, and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-2169.

Scannapieco FA, Solomon L, Wadenya RO. Emergence in human dental plaque and host distribution of amylase-binding streptococci. *Journal of Dental Research*. 2004;73(10): 1627-1635.

Schwartz GG. Vitamin D and the epidemiology of prostate cancer. *Seminars in Dialysis*.2005; 18:276-289.

Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(7):713-719.

Selvaraj P, Chandra G, Jawahar MS, Rani MV, Rajeshwari DN, Narayanan PR. Regulatory role of vitamin D receptor gene variants of Bsm I, Apa I, Taq I, and Fok I polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to mycobacterium tuberculosis antigen in pulmonary tuberculosis. *The Journal Clinical Immunology*. 2004;24(5):523-532.

Sencer E. Beslenme ve Diyet. İstanbul.1981; 148-172.

Sengün A, Duran I, Erdal ME, Ozkaya M, Ozturk B and Ozer F. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism is associated with Dental caries. 81st Gen.Sess. International Association for Dental Research.2003.

Seow WK. Biological mechanisms of early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1998;26:8-27.



Sheiham A. Dietary effects on dental diseases. *Public Health Nutrition*. 2001; 4(2B); 569-591.

Shihadeh Y. Güneş maruz kalma şekillerinin D vitamini üretimindeki rolü. Uzmanlık Tezi İ.Ü, İstanbul. 1998.

Shindle MK, Voos JE, Gulotta L, Weiss L, Rodeo SA, Kelly B, Lyman S, Lane J, Barnes R. Vitamin D status in a professional American football team. Presented at: American Orthopaedic Society for Sports Medicine. 2011.

Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-35.

Sinotte M, Diorio C, Berube S, Pollak M, Brisson J. Genetic polymorphisms of the vitamin D binding protein and plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in premenopausal women. *The American Journal Clinical Nutrition* .2009;89:634–640.

Slayton L, Cooper E, Marazita L. Tuftelin, mutans streptococci, and dental caries susceptibility. *Journal of Dental Research*. 2005; 84:711-714.

Soni M, Kos K, Lang IA, Menzer D, Llewellyn DJ. Vitamin D and cognitive function. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2012;243:79-82.

Sreebny LM. Saliva in health and disease : an appraisal and update. *International Dental Journal*. 2000; 59:140-161.

Stratos I, Li Z, Herlyn P, Rotter R, Behrendt AK, Mittlmeier T, Brigitte Vollmar. Vitamin D Increases Cellular Turnover and Functionally Restores the Skeletal Muscle after Crush Injury in Rats. *American Journal of Pathology*. 2013; 182(3):895-904.

Summerday NM, Brown SJ, Allington DR, et al. Vitamin D and multiple sclerosis: review of a possible association. *J Pharm Pract*. 2012;25:75-84.

Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2011; 42:14-27.

Suzuki N, Kurihara Y, Kurihara Y. Dental caries susceptibility in mice is closely linked to the N-2 region on chromosome 17. *Caries Res.* 1988; 32:262-265.

Tajima O, Ashizama N, Ishii T, Amagai H, Mashimo T, Liu LJ, Saitoh Tokuyama KS, Suzuki M. Interaction of the effects between vitamin D receptor polymorphism and exercise training on bone metabolism. *Journal Appl Physiol.* 2008; 88: 1271-1276.

Takumura O, Ishii T, Ando Y, Amaga H, Oto M, Tokuyuma K. Potential role of vitamin D receptor gene polymorphism in determining bone phenotype in young male athletes. *Journal of Applied Physiology.* 2002; 93(6): 1973-1979.

Tao C, Yu T, Garnett S, Briody J, Knight J, Woodhead H, Cowell C, Mughal Z. Vitamin D receptor alleles predict growth and bone density in girls. *Archives of Disease in Childhood.* 1998; 79:488-494.

Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları)* Ergin Sencer, editör. Nobel Kitabevleri; 2000:138.

Tannetta DS, Redman CW, Sargent IL. Investigation of the actin scavenging system in pre-eclampsia *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology.* 2014;172:32-35.

Thota JD. Saliva- A potential diagnostic tool. *Journal of Dental and Medical Sciences.* 2014;13(2):52-57.

Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierrtos A, Siu S, Vieth R. Evidence that VD3 increases serum 25hydroxyvitamin D more efficiently than does Vitamin D2. *American Journal Clinical Nutrition.* 1998; 68:854-858.

Trihani I, Wiradidjaja Adiwoso A, Erri Astoeti T, Marks L. Oral health condition and treatment needs among young athletes with intellectual disabilities in Indonesia. *Int PaediatrDent.* 2013;23:408-414.

Uitterlinden ,A.G., Fang , Y., Bergink, A.P, van Meurs, J., Leeuwen ,H.,&Pols , H. The role vitamin D receptor gene polymorphism in bone biyology.Moleculer and Cellular Endocrinology.2002;197:15-21.

Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs B J J, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338:143–156.

Ulucan K, Pul Utku, Akçay T. Diş çürüklerinin oluşumuna moleküler yaklaşım. *Journal of cell and molecular biology*. 2010; 8(2): 35-39.

Ulucan K, Akyüz S, Özbay G, Pekiner FN, Güney AI. Evaluation of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (FokI, TaqI and ApaI) in a Family with Dentinogenesis Imperfecta. *Cytology and Genetics*. 2013; 47(5): 282-286.

Ulucan K. The Future Of Pharmacogenomics: Going Beyond Single Nucleotide Polymorphisms. *The Journal Of Neurobehavioral Sciences*. 2014;1:1.

Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and vascular disease: the current and future status of vitamin D therapy in hypertension and kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:111-119.

Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2006;371(1–2):1–12.

Valtueña J, Dominguez D, Til L, González-Gross M, Drobnic F. High prevalence of vitamin D insufficiency among elite Spanish athletes the importance of outdoor training adaptation. *Nutr Hosp*. 2014; 30(1):124- 131.

Van Nieuw Amerogan A, Bolscher JG, Veerman EC. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology?. *Caries Research*. 2004;38(3):247-253

Vieth, R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin concentration, and safety. *American Journal Clinical Nutrition*. 1999; 69:842-856.

Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013; 5:111-48.

Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelson E, Lanier K, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease, *Circulation*. 2008;117:503-511.

Wang P, Ma LH, Wang HY, Zhang W, Tian Q, Cao DN, Zheng GX, Sun YL. Association between polymorphisms of vitamin D receptor gene ApaI, BsmI and TaqI and muscular strength in young Chinese women. *International Journal of Sports Medicine*. 2006; 27(3):182-186.

Wang C, Zhao H, Xiao L, Xie C, Fan W, Sun S, Xie B, Zhang J. Association Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Severe Chronic Periodontitis in a Chinese Population. *Journal of Periodontology*. 2009;80(4):603-608.

Wendell S, Wang X, Brown M, Cooper E, Desensi S, Weyant J, Crout R, McNeil D.W, Marazita L. Taste genes associated with dental caries. *Journal of Dental Research*. 2010; 89 (11): 198-202.

Wenham I, Matsson L, Schröder U, Twetman S. Caries prevalence in 3 year-old children living in a low socio-economic multicultural urban area in southern Sweden. *Swedish Dental Journal*. 2002; 26(4), 167-172.

Wellington PB. Risk factors in dental caries. *In Dental Journal*. 1998;38:211-217.

WHO, Oral Health Surveys 4. Edition ed., Geneva :World Health Organization. 1997.

Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das kristallisierte Vitamin D<sub>2</sub>. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie Journals*. 1932; 492: 226.

Wortsman J, Matsuakka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal Nutrition*. 2000;72:690-693.

Yang S, Smit C, DeLuca HF. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 19-nor-1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. *Biochim Biophys Acta*. 1993; 1158:279–286.

Yanık S, Keskin rüzğar A, Aras MH, Çetiner S. Vitamin D'nin Biyolojik Önemi ve Diş Hekimliği ile Olan İlişkisi. *J Dent Fac Atatürk Üniversitesi*. 2015; 25(1):128-134.

Ye WZ, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Variations in the vitamin D-binding protein (Gc locus) and risk of type 2 diabetes mellitus in French Caucasians. *Metabolism*. 2001;50: 366-369.

Yanovich R, Friedman E, Milgrom R, Oberman B, Freedman L, Moran Ds. Candidate gene analysis in Israeli soldiers with stress fractures. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2012;11:147-155.

Zemleni J. *Handbook of vitamins*. 4 ed. New York: CRC Press;2008,608.

Zhang J, Sokal I, Peskind ER, et al. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *American Journal of Clinical Pathology*. 2008;129:526-529.

Zhang X, Beck P, Rahemtulla F and Thomas HF. Regulation of Enamel and Dentin Mineralization by Vitamin D Receptor. *Dental Growth and Development*. 2009; 13:71-76.

Zmuda JM, Cauley JA, and Ferrell RE. Molecular Epidemiology of Vitamin D Receptor Gene Variants. *Epidemiologic Reviews*. 2000; 22(2):203-217

## EK 3: ETİK KURUL



info@uskudar.edu.tr

Altunizade Mah. Haluk Türksoy Sk. No:14, 34662 Üsküdar / İstanbul / Türkiye  
Tel: +90 216 400 22 22 Faks: +90 216 474 12 56

T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU BAŞKANLIĞI

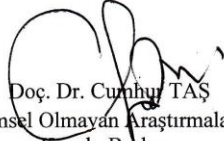
SAYI: B.08.6.YÖK.2.ÜS.0.05.0.06 /2016 /206

09.01.2017

Sayın Doç. Dr. Korkut Ulucan  
(Başak Funda Eken)

Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23 Aralık 2016 tarihinde, 14 No.lu toplantısında değerlendirmeye almış olduğu "**D Vitamini Reseptörü ve D Vitamini Bağlayıcı Protein Gen Polimorfizmlerinin (rs-2228570, rs-1544410, rs-7041 ve rs4588)'in Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi**" adlı araştırma projenizin etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Doç. Dr. Cumhuri TAŞ  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik  
Kurulu Başkanı

## EK:4 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

### GENETİK ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

#### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

D vitamini metabolizmasına etki ettiği belirlenen D vitamini reseptör geni polimorfizmlerini analiz etmek ve bu polimorfizmlerin ağız ve diş sağlığı üzerine etkilerini belirlemek için araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi ‘D vitamini Reseptörü ve D vitamini Bağlayıcı Gen polimorfizmlerinin (rs2228570, rs1544410, rs7041 ve rs4588)’in Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi’dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizden nedeni sizin başarılı bir sporcu olmanızdır. Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü bu durumun nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 24’ tür.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç.Dr. Korkut Ulucan ve ekibi tarafından ilgili analizler yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için sizden normal biyokimyasal analizler için alınacak olan kandan 1 cc. kadar almamız gerekmektedir. Bu kandan moleküler biyoloji laboratuvarımızda genetik materyal, DNA elde edilecek, ve üzerinde herhangi bir isim, kimlik, vs belirtilmeden -20°C’de saklanacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

***Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:*** Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. **Her**

**ne kadar kan alım işlemi tarafımızdan gerçekleştirilmeyecek olsa da bilmenizde fayda olacağını düşünerek sizleri bilgilendirmek istedik.**

***Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler:*** Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, herhangi bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Ancak bu çalışma da herhangi bir hastalık ile ilişkili bir analiz yapılmayacaktır. Bu analizler isteğe bağlıdır, isteğiniz dışında hiçbir analiz yapılmayacaktır. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkımızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır. Ancak tekrar belirtmeliyiz ki yukarıda size adı verilen genetik analizler dışında hiç bir analiz için kullanılmayacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirseniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

Doç.Dr.Korkut Ulucan tarafından Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde yapılacak olan araştırma belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi



durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- D vitamini metabolizmasının ağız ve diş sağlığı üzerine etkisi
- alışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

şeklinde gönüllünün konu ile ilgili rızası, Etik Kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı izni alınmak suretiyle yapılması gerekmektedir

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

## EK 5 :ÖZGEÇMİŞ

Adı	BAŞAK FUNDA	Soyadı	EKEN
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum Tarihi	14.01.1992
Uyruğu	TC	Tel	05057508889
E-mail	accountexit@hotmail.com		

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	ALAN	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Tıp Bilimleri/Oral Biyoloji	2015-
Lisans	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	Atatürk Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği	2010-2015
Lise	BAHÇELİEVLER YENİBOSNA LİSESİ		2005-2009

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1	Stajyer	Çapa Fen Lisesi	2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
66,25								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	72,2	72,2	
(Diğer) Puanı			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İYİ

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

EK : Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.

## EK 6:ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

Adı Soyadı: Başak Funda EKEN

Doğum Tarihi: 14.01.1992

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans Öğrencisi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	ALAN	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Tıp Bilimleri/Oral Biyoloji	2015-
Lisans	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	Atatürk Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği	2010-2015
Lise	BAHÇELİEVLER YENİBOSNA LİSESİ		2005-2009

### Yüksek Lisans Tez Başlığı (özeti ekte) ve Tez Danışman(lar)ı:

‘D vitamini Reseptörü ve D vitamini Bağlayıcı Protein Gen polimorfizmlerinin (rs2228570, rs1544410, rs7041 ve rs4588)’in Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi’

Doç. Dr. Korkut Ulucan

### Projelerde Yaptığı Görevler :

#### Ulusal Projeler

Karahan M., Development of Lipopolysaccharide-Biopolymer Complex and Conjugates Against the Q Fever Disease For Application Purpose of Vaccine Prototype and Diagnostic Kit, TÜBİTAK Desteği- Üsküdar Üniversitesi, 2017 (3 aylık)

### ESERLER

#### **A. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:**

A1.Eken Başak Funda, Yüksel İpek, Çetin Büşra, Can Rumeysa, Sercan Canan, Ulucan Korkut. Türk Erkek Futbolcularda Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Polimorfizmi. Ulusal Biyoloji Kongresi, s:375, 5-9 Eylül, Gaziantep, 2016.

**A2.**Sercan Canan, Yüksel İpek, **Eken Başak Funda**, Çetin Büşra, Kulaksız Hamza, Kapıcı Sezgin, Ulucan Korkut. Türk Futbolcu ve Basketbolcularda Alfa- Aktinin-3 (ACTN3 R577X) Gen Polimorfizmlerinin Belirlenmesi. Ulusal Biyoloji Kongresi, s:152, 5-9 Eylül, Gaziantep, 2016.

**A3.**Sercan Canan, Arslan Kadir Sinan, **Eken Başak Funda**, Çetin Büşra, Ulucan Korkut. Genç Basketbolcularda Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE I/D) Gen Polimorfizmlerinin Belirlenmesi. Ulusal Biyoloji Kongresi, s:374, 5-9 Eylül, Gaziantep, 2016 (Sözel Sunum)

**A4** Kapıcı Sezgin, Sercan Canan, Kulaksız Hamza, Arslan Kadir Sinan, **Eken Başak Funda**, Kaman Tuğba, Ulucan Korkut. Bisikletçilerde COMT Geni Val158Met Dağılımlarının İncelenmesi. Ulusal Biyoloji Kongresi, s:377, 5-9 Eylül, Gaziantep, 2016.

**A5.**Mutlucan Hasan, Sercan Canan, **Eken Başak Funda**, Kapıcı Sezgin, Bıyıklı Türker, Ulucan Korkut. Profesyonel Futbolcularda Alfa- Aktinin-3 R577X Gen Dağılımının Belirlenmesi. Ulusal Biyoloji Kongresi, s:378, 5-9 Eylül, Gaziantep, 2016.

**A6.****Eken Başak Funda**, Kapıcı Sezgin,Sercan Canan, Gezmiş Hazal,Arslan Kadir Sinan,Kıraç Deniz,Ulucan Korkut. The İmportance of Vitamin-D Receptor Gene (Rs1544410 And Rs 2228570) And Vitamin- D Binding Protein Gene (Rs 7041And Rs 4588)Polymorphisms On Athletic Performance In A Turkish Cohort s:22, 21-23Mayıs, Bursa ,2017. (Poster Sunum)

**A7.** Ulucan Korkut, Sercan Canan, Kapıcı Sezgin, Kulaksız Hamza, **Eken Başak Funda**, Ateş Ömer. Genç Profesyonel Futbolcularda ACE ID ve ACTN3 RS577X Polimorfizmlerin Belirlenmesi s:30,21-23 Mayıs, Bursa,2017.

**A8.**Yüksel İpek, Kapıcı Sezgin, Sercan Canan, Bıyık Betül,Kaman Tuğba, Arslan Kadir Sinan, **Eken Başak Funda**, Ulucan Korkut. Metilentetrahydrofoatredüktaz Enzimi (rs 1801133)Polimorfizminin Profesyonel Bisiklet ve Dansçılardaki Dağılımları s:14,21-23 Mayıs, Bursa,2017.

**A9.** Yüksel İpek, Kapıcı Sezgin, Sercan Canan, Tuna Gökhan, **Eken Başak Funda**, Ulucan Korkut. Determination of IL6 Gene Polymorphism in Professional Swimmers.Association of Thrace Universities, 1st International Health Science, s: 70, 23-25 Kasım, Edirne,2017.

**A10.**Sercan Canan, Kapıcı Sezgin, Polat Tolga, **Eken Başak Funda**, Ulucan Korkut. Detection of IL-6 and ACE endurance gene polymorphisms in bodybuilding athletes. Association of Thrace Universities, 1st International Health Science, s:69, 23-25 Kasım, , Edirne,2017.

**A11.****Eken Başak Funda**, Sercan Canan, Gezmiş Hazal, Chousen Özlem Moufti Kıraç Deniz, Akyüz Serap, Ulucan Korkut. D Vitamini Reseptörü rs1544410 Polimorfizminin Diş Çürüğü Oluşumuna Etkisi. Marmara Üniversitesi Uluslararası Diş Hekimliği Sempozyumu, 4-5 Mayıs, İstanbul 2018.

**B.Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:**

**B.1.****Eken Başak Funda**, Gezmiş Hazal, Sercan Canan, Kapıcı Sezgin, Kıraç Deniz, Ulucan Korkut. Effect of Vitamin D Receptor Gene (rs2228570, rs1544410) and Vitamin-D Binding Protein Gene (rs7041 and rs4588)Polymorphisms on Oral and Dental Health. International Meeting on Education Research in Health Sciences. 3-5 Kasım, İstanbul, Türkiye, 2017.

**C.Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Dergiler**

**C.1.**Sercan Canan, **Eken Başak Funda**, Erel Şebnem, Ülgüt Didem, Kapıcı Sezgin, Ulucan Korkut SPOR GENETİĞİ VE ACE GEN İLİŞKİSİ İnönü Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 2016, 3(2), 26-34 Inonu University, Journal

of Physical Education and Sport Sciences, 2016, 3(2), 26-34 e-ISSN: 2148-6786  
.http://dergipark.ulakbim.gov.tr/inubesyo

**C.2.** Mutlucan Hasan, Bıyıklı Türker, **Eken Başak Funda**, Sercan Canan, Kapıcı Sezgin, Ulucan Korkut. Türk Profesyonel Futbolcularda Alfa-Aktinin-3N R577 X Polimorfizminin İncelenmesi.Marmara Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi,2017,2(2).1-7 .

**C.3.** **Eken Başak Funda**, Yayman, Damla, Yayman Yagmur, Sercan Canan, Kapıcı Sezgin, Ulucan Korkut. Spor Genomisinde Mitokondriyal DNA Çalışmaları. Acıbadem Sağlık Bilimleri Dergisi, <https://doi.org/10.31067/0.2018.53>

**C.4.** **Eken Başak Funda**, Akpınaroğlu Can, Arslan Kadir Sinan, Sercan Canan,Ulucan Korkut. Effects of Genes to Psychological Factors in Sports.The Journal of Neurobehavioral Sciences, 2018,5(1),56-61.

#### **D.Diğer Yayınlar**

Başak Funda Eken: Genlerin Sporda Psikolojik Faktörlerle İlişkisi, Bahçelievler Belediyesi Spor Kulübü Dergisi 6(9);30-31, Şubat 2017

