

D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Kornea Parametrelerinin İncelenmesi

Ersin MUHAFAZ*, Türkhun ÇETİN**, Dilek ŞENGÜL*, Halil İbrahim ERDOĞDU***

Öz

Amaç: D vitamini eksikliği olanlarda serum D vitamini düzeyi ile kornea parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: D vitamini eksikliği olan 53 katılımcının kornea parametreleri değerlendirildi. Hastaların kornea topografileri çekilip ortalama keratometri, santral kornea kalınlığı, minimum kornea kalınlığı ve kornea dansitometri verileri elde edildi. Hastalara ön segment optik koherans tomografi çekilerek merkezi korneanın epitel kalınlığı ve son olarak hastaların kornea elastografisi ölçüldü.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 28,81±8,19 yıl ve ortalama serum D vitamini seviyesi 8,60±3,68 ng/mL idi. Serum D vitamini seviyesi ile kornea epitel kalınlığı arasında anlamlı negatif bir korelasyon mevcuttu ($p=0,02$, $r=-0,323$). İncelenen diğer kornea parametrelerinin hiçbirisi ile D vitamini seviyesi arasında bir korelasyon yoktu ($p>0,05$; hepsi için). Katılımcılar D vitamini eksikliğinin şiddetine göre iki alt gruba ayrılıp karşılaştırıldığında santral kornea kalınlığı ve minimum kornea kalınlığının ileri D vitamini eksikliği olan alt grupta daha ince olmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0,25$ ve $p=0,27$). İncelenen diğer bütün parametreler açısından da iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (hepsi için; $p>0,05$).

Sonuç: Serum D vitamini seviyesi ile kornea epitel kalınlığı arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü. Hafif D vitamini eksikliği olan alt grupla karşılaştırıldığında santral kornea kalınlığının ve minimum kornea kalınlığı ileri D vitamini eksikliği olan alt grupta daha ince olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anahtar Kelimeler: D vitamini eksikliği, Dansitometri, Elastografi, Epitel kalınlığı, Kornea, Topografi

Investigation of Corneal Parameters in Patients with Vitamin D Deficiency

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between serum vitamin D levels and corneal parameters in patients with vitamin D deficiency.

Material and Method: Corneal parameters of 53 participants with vitamin D deficient were evaluated. Corneal topographies of the patients were taken and average keratometry, central corneal thickness, minimum corneal thickness, and corneal densitometry data were obtained. The epithelial thickness of the central cornea was measured by performing anterior segment optical coherens tomography. Finally, corneal elastography of patients was measured.

Results: The mean age of the participants was 28.81±8.19 years and the mean serum vitamin D level was 8.60±3.68 ng/mL. There was a significant negative correlation between serum vitamin D level and corneal epithelial thickness ($p=0.02$, $r=-0.323$). There was no correlation between any of the other corneal parameters examined and the vitamin D level ($p>0.05$; for all). When the participants were divided into two subgroups according to the severity of vitamin D deficiency and compared, it was observed that central corneal thickness and minimum corneal thickness were thinner in the subgroup with advanced vitamin D deficiency, but the difference was not statistically significant ($p=0.25$ and $p=0.27$, respectively). There was no statistically significant difference between the two subgroups in terms of all other parameters examined ($p>0.05$ for all).

Conclusions: There was a negative correlation between serum vitamin D level and corneal epithelial thickness. Compared to the subgroup with mild vitamin D deficiency, central corneal thickness and minimum corneal thickness were thinner in the sub-group with advanced vitamin D deficiency, but the difference was not statistically significant.

Keywords: Vitamin D deficiency, Densitometry, Elastography, Epithelial thickness, Cornea, Topography

* Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars. ** Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Kars. *** Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars.

Yazışma Adresi: Ersin Muhafız, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars. e-mail: ersinmuhafiz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 04.07.2021 Revize Tarihi: 13.07.2021 Kabul Tarihi: 08.10.2021

EM: 0000-0002-8281-8767, TÇ: 0000-0003-0209-4218, DŞ: 0000-0003-0301-4398, HİE: 0000-0001-7755-4931

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: https://www.medicalnetwork.com.tr • https://www.mnoftalmoloji.com.tr • e-posta: oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Muhafız E. Çetin T. Şengül D. Erdoğan Hİ. D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Kornea Parametrelerinin İncelenmesi. MN Oftalmoloji. 2022;29(2):126-130



Copyright©: 2022 Muhafız ve ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

D vitamini kemik ve kaslardaki kalsiyum ve fosfor dengesine göre bu minerallerin plazma seviyelerini düzenler.¹ Kalsiyum metabolizması, hücresel çoğalma ve farklılaşmanın yanı sıra apoptozis ve anjiyogenezin düzenlenmesinde önemli rol üstlenir. Ayrıca D vitamini anti-enflamatuvar ve anti-fibrotik özelliklere de sahiptir.^{2,3} Yapılan çalışmalarda ülkemizde ve dünya genelinde D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu tespit edilmiştir.^{1,4} D vitamini eksikliğinin prevelansı çok yüksek olmasına rağmen diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kolaylıkla tedavi edilebilir ve önlenir.^{4,5} Hemen tüm hücrelerde ve dokularda D vitamini reseptörü bulunduğu için D vitamini eksikliği çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmiş ve D vitamini desteğinin bu hastalıkların prognozu üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir.⁶ Kornea, lens ve siliyer cisim epitelinde, kornea endotelinde, retina pigment epitelinde, ganglion hücre tabakasında ve fotoreseptörlerde D vitamini reseptörü bulunduğu için gözdeki bu yapılar 25-dihidroksivitamin D'ye duyarlıdır.^{7,8} Göz patolojileri açısından D vitamini eksikliği yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, diyabetik retinopati ve üveit ile ilişkilendirilmiştir.⁹ D vitamininin emetropizasyon mekanizmasının uyarılmasında ve göz içi basıncının (GİB) düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmiştir.¹⁰

D vitamininin korneadaki enflamatuvar cevap ve yara iyileşmesinde görev almaktadır.^{3,9} Kuru göz, pterijyum, allerjik konjonktivitli bireylerin yanı sıra keratokonuslu hastalarda da serum 25-hidroksi vitamin D seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir.¹¹⁻¹⁴ Ayrıca D vitamini eksikliğinin progresif keratokonuslu bireylerde non-progresif olanlara göre daha sık görüldüğü rapor edilmiştir.¹⁵ Bu sonuçlar D vitamininin korneanın biyomekanik özelliklerinin düzenlenmesinde ve topografik parametreleri üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu çalışmada D vitamini eksikliği olan bireylerde serum D vitamini seviyesi ile korneanın topografik parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca D vitamini seviyesinin kornea epitel kalınlığı ve korneal elasografi ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmada D vitamini eksikliği olup, göz hastalıkları polikliniğine doğrudan başvuran veya iç hastalıkları polikliniğinde D vitamini eksikliği tanısı konup, çalışma kapsamında göz hastalıkları polikliniğine yönlendirilen hastaların kornea parametreleri değerlendirildi. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kuruldan onay alındı (80576354-050-99/338). Çalışma katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyularak yürütüldü. Hastaların tetkiklerinde enzim bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) yöntemi ile serum 25-hidroksi vitamin seviyesi 20

ng/mL'nin altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlandı. Ayrıca katılımcılar D vitamini eksikliğinin şiddetine göre hafif eksiklik (20-10 ng/mL) ve ileri eksiklik (<10 ng/mL) olarak iki alt gruba ayrıldı.¹⁶

Tüm katılımcıların öncelikle GİB'leri ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ölçüldü. Bireylere kornea parametrelerini etkileyebilecek kornea ektazileri, kornea dejenerasyon ve distrofilerini dışlamak için ön segment muayenesi yapıldı. Katarakt veya pterijyum cerrahisi geçirenler, refraktif cerrahi veya korneal çapraz bağlama tedavisi öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca korneada travma öyküsü olanlar, glokomu olanlar ve kontakt lens kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Diabetes mellitus gibi kornea epitelini etkileyebilen sistemik hastalıkların yanı sıra sistemik veya topikal ilaç kullananlar da çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma bireysel faktörlerin etkisini en aza indirmek için kış mevsiminde gerçekleştirildi ve oral D vitamini desteği alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kapsamında hastaların kornea topografileri (Sirius, Costruzione Strumenti Oftalmici, Floransa, İtalya) çekilip düz ve dik ön yüzey keratometri değerleri, merkezi kornea kalınlığı (SKK), minimum kornea kalınlığı (MKK) ve merkezi korneanın dansitometri verileri elde edildi. Ayrıca hastalara ön segment optik koherans tomografi (OKT) (Optovue Inc., Fremont, California, USA) çekilerek merkezi korneanın epitel kalınlığı ölçüldü. Son olarak Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda ultrasonografi cihazı ile (Acuson S2000 Ultrasound System Helx Evolution, Almanya) 9L4 yüzeyel prob kullanılarak ve doku sertliği ölçümlerine dayanarak korneanın elastografisi ölçüldü. Hastaların serum D vitamini seviyeleri ile ölçülen bu kornea parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

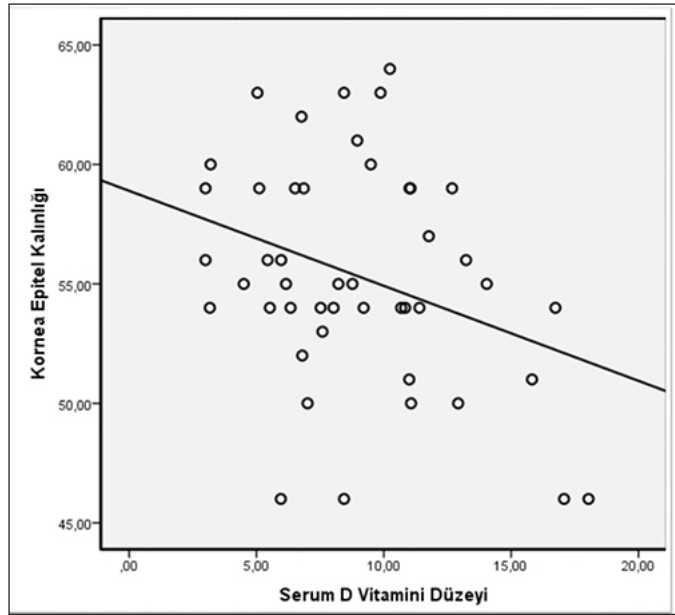
İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılım gösterip göstermediği belirlendi. D vitamini eksikliği şiddetine göre alt grupların kendi aralarındaki karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Kornea parametreleri ile D vitamini seviyesi arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma kapsamında D vitamini eksikliği olan 14 erkek ve 39 kadın değerlendirildi. Katılımcıların yaş ortalaması $28,81 \pm 8,19$ yıl idi. Katılımcıların ortalama serum D vitamini düzeyleri $8,60 \pm 3,68$ (min-maks: 3.00-18,04) ng/mL olup, bu değer hafif D vitamini eksikliği olan alt grupta $12,77 \pm 2,53$ (min-maks: 10,24-18,04) ng/mL ve ileri D vitamini eksikliği olan alt grupta $6,46 \pm 1,90$ (min-maks: 3,00-9,87) ng/mL idi. Katılımcıların topografideki ortalama SKK değeri $523,62 \pm 43,45$ µm,

ortalama MKK değeri ise $519,39 \pm 43,23 \mu\text{m}$ idi. Düz ve dik keratometri değerleri sırası ile $42,77 \pm 1,60$ diyoptri (D) ve $43,83 \pm 1,78$ D idi. Ortalama dansitometri değerleri $\%24,20 \pm 2,23$ olan hastaların ortalama kornea elastografileri $1,04 \pm 0,13$ m/s idi. Ön segment OKT'de ölçülen santral kornea epitel kalınlığı ortalama $55,34 \pm 4,65 \mu\text{m}$ idi (Tablo 1).

Serum D vitamini seviyesi ile topografik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde D vitamini seviyesi ile SKK, MKK ve keratometri değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü (hepsi için; $p > 0,05$). Biyomekanik özellikler açısından değerlendirildiğinde serum D vitamini seviyesi ile kornea dansitometri ve elastografisi arasında da korelasyon yoktu ($p > 0,05$). Fakat serum D vitamini seviyesi ile santral korneanın epitel kalınlığı arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğu tespit edildi ($p = 0,02$, $r = -0,323$) (Şekil 1).



Şekil 1: Serum D vitamini düzeyi ile kornea epitel kalınlığı arasındaki ilişki

Katılımcılar D vitamini eksikliğinin şiddetine göre iki alt gruba ayrılıp karşılaştırıldığında SKK ve MKK'nın ileri D vitamini eksikliği olan alt grupta daha ince olmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (sırasıyla, $p = 0,25$ ve $p = 0,27$). Keratometri değerleri, kornea epitel kalınlığı, korneal dansitometri ve elastografi açısından da iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (hepsi için; $p > 0,05$) (Tablo 1).

Tartışma

D vitamini ile korneayı etkileyebilen hastalıklar arasında ilişki olduğu öne sürülmesine rağmen ¹¹⁻¹⁴ D vitamini eksikliği olan bireylerin kornea parametrelerinin araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada D vitamini eksikliği olan bireylerde serum D vitamini seviyesi ile korneanın topografik parametreleri ve biyomekanik özellikleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Kornea epitel kalınlığı ile serum D vitamini seviyesi arasında negatif bir korelasyon olmasına rağmen incelenen diğer kornea parametreleri ile serum D vitamini seviyesi arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Serum D vitamini ile kornea endotel tabakası arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada D vitamini eksikliğinde kornea endotel tabakası etkilenmesine rağmen kornea fonksiyonlarının normal kaldığı ve SKK'nın etkilenmediği tespit edilmiştir.¹⁷ Çalışmamızda serum D vitamini seviyesinin SKK, MKK, kornea dansitometrisini etkilemediği tespit edildiği için çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda keratometrik değerler ile serum D vitamini seviyesi arasında bir ilişki olmadığı tespit edildi. Keratokonus ile D vitamini arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada keratometrik değerler ile D vitamini seviyesi arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur.¹⁵ Keratokonus evresinin keratokonik değerlere göre belirlendiği başka bir çalışmada ise artan keratokonus evresi ile azalan serum D vitamini seviyesi arasında bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir.¹⁴ Yolton ve ark.¹⁸ da kontrol grubu ile keratokonus grubu arasında serum D

Tablo 1: Katılımcıların kornea parametreleri ve D vitamini eksikliğinin şiddetine göre alt grupların karşılaştırılması

	Toplam D vitamini eksikliği (n=53)	Alt Gruplar		<i>p</i> *
		Hafif D vitamini eksikliği	İleri D vitamini eksikliği	
Ön yüzey düz keratometri (D)	$42,77 \pm 1,60$	$42,58 \pm 1,54$	$42,86 \pm 1,64$	0,56
Ön yüzey dik keratometri (D)	$43,83 \pm 1,78$	$43,51 \pm 1,79$	$43,99 \pm 1,79$	0,37
Korneal astigmatizma (D)	$-0,99 \pm 0,56$	$-0,92 \pm 0,55$	$1,03 \pm 0,58$	0,55
Santral kornea kalınlığı (μm)	$523,62 \pm 43,45$	$533,58 \pm 47,27$	$518,64 \pm 41,24$	0,25
En ince kornea kalınlığı (μm)	$519,39 \pm 43,23$	$528,76 \pm 47,12$	$514,70 \pm 41,07$	0,27
Korneal dansitometri (%)	$24,20 \pm 2,23$	$24,49 \pm 2,57$	$24,06 \pm 2,07$	0,52
Kornea elastografi (m/s)	$1,04 \pm 0,13$	$1,07 \pm 0,14$	$1,02 \pm 0,11$	0,22
Kornea epitel kalınlığı (μm)	$55,34 \pm 4,65$	$54,05 \pm 4,78$	$56,10 \pm 4,49$	0,15

D: Diyoptri, *: İki alt grubun karşılaştırılması (Student t test)

vitamini serum seviyesi arasında bir fark olmadığını raporlamışlardır. Bu nedenle sistemik kalsiyum veya D vitamini metabolik dengesizliklerinin, gözlerde keratokonus gelişmesine dahil olmadığını düşünmüşlerdir. Göksungur ve ark.¹² serum D vitamini seviyesinin gruplar arasında farklılık göstermesine rağmen gözyaşı D vitamini seviyeleri arasında fark olmadığını tespit etmiş gözün D vitamini açısından bir otokontrol mekanizmasına sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda da bu nedenle serum D vitamini seviyesi ile topografik parametreler arasında bir ilişki olmadığını düşünmekteyiz. Benzer şekilde kuru göz ile serum D vitamini arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda da çelişkili sonuçların raporlanmış^{11,19} bu nedenle gözyaşlarında 25-hidroksi vitamin D ölçümünün, başta oküler yüzey hastalıkları olmak üzere oküler hastalıklar için daha uygun olabileceği bildirilmiştir.²⁰

Korneanın ana D vitamini kaynakları, humor aköz ve gözyaşı tabakasıdır. Bu iki yapıda tavşanlarda oral D vitamini takviyesi ile D vitamini metabolitlerinin arttığı tespit edilmiştir. Ek olarak korneal limbal epitel hücre kültürlerinin UV-B'ye maruz bırakıldığında cilt hücrelerine benzer olarak D vitamini üretebildiği de gösterilmiştir.²¹ Ayrıca kornea epitel hücre kültürlerinde D vitamininin hidroksilaz aktivitesinin varlığı gösterilmiştir. Bu hücrelerin 25-hidroksi vitamin D3'ü D vitaminin aktif formu olan 1,25-hidroksi vitamin D3'e, dönüştürebildiği de gösterilmiştir.²² Bu faktörler serum ve kornea D vitamini kaynakları arasında farkların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle serum D vitamini seviyesi ile kornea parametreleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda humor aköz ve gözyaşındaki D vitamini seviyesinin değerlendirilmesinin daha iyi olacağı vurgulanmıştır.¹⁷

Çalışmamızda kornea elastografisi ile D vitamini seviyesi arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde kornea elastikiyetini gösteren korneal histerezis ve kornea rezistans faktörü açısından D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı raporlanmıştır.²³ Bu çalışma, çalışmamızın sonuçlarını desteklemekte ve korneanın biyomekanik özelliklerinin doğrudan serum D vitamini seviyesi ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Kornea biyomekanik özelliklerinin anlamlı olarak farklılık gösterdiği progresif ve non-progresif keratokonus hastalarında serum D vitamini seviyesi arasında anlamlı bir farkın olmaması da çalışmamızı desteklemektedir.¹⁵

Çalışmamızda serum D vitamini düzeyi ile kornea epitel ka-

lınlığı arasında zayıf bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. D vitamini reseptörü eksiz edilmiş farelerde yapılan bir çalışmada epitelde daha az sıkı bağlantı noktalarının olduğu gözlenmiştir.²⁴ Bu sıkı bağlantıların azalması çalışmamızdaki serum D vitamini seviyesi kornea epitel hücreleri arasında ilişkiyi açıklayabilir. Fakat aradaki korelasyonun zayıf olması ve ileri D vitamini eksikliği olanlarla hafif D vitamini eksikliği olanlar arasında kornea epitel kalınlığı açısından anlamlı bir farkın olmaması korneanın topografik ve biyomekanik özelliklerinde olduğu gibi kornea epiteli üzerine de gözyaşı D vitamini seviyesinin rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle D vitaminin kornea üzerine etkilerinin ve çeşitli kornea hastalıkları ile ilişkisinin tam olarak ortaya çıkarılması için gözyaşındaki D vitamini seviyesinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken dikkate alınması gereken bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunların ilki sonuçlarımızın genelleştirilmesini sınırlandırabilecek cinsiyet dağılımında bir heterojenliğin bulunmasıdır. İkincisi, gözyaşındaki D vitamini düzeyinin incelenmemiş olmasıdır. Ayrıca çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeni ile D vitamini eksikliğinin süresinin veya tedavisinin kornea parametrelerini nasıl etkilediği ortaya çıkarılamamıştır.

Sonuç

Serum D vitamini seviyesi ile kornea epitel kalınlığı arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Bunun dışında incelenen hiçbir kornea parametresi ile serum D vitamini seviyesi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Hafif D vitamini eksikliği olan alt grupla karşılaştırıldığında SKK ve MKK ileri D vitamini eksikliği olan alt grupta daha ince olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Yazarların çalışmaya katkıları: EM: Fikir ve kavram, tasarım, denetleme ve danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, makale yazımı, TÇ: fikir ve kavram, tasarım, denetleme ve danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, eleştirel inceleme. DŞ: Fikir ve kavram, tasarım, denetleme, danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, eleştirel inceleme.

Kaynaklar

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3): 266-81.
2. Ramirez AM. Wongtrakool C. Welch T. Steinmeyer A. Zugel U. Roman J. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;118(3):142-50.
3. Calton EK. Keane KN. Newsholme P. Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of

- immune cell studies. PLoS One. 2015;10(11):e0141770.
4. Hatun Ş. D Vitamini Eksikliği ve Önlenmesi: Türkiye Deneyimi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2012;8(2):4-8.
 5. Cashman KD. Kiely M. Towards prevention of vitamin D deficiency and beyond: knowledge gaps and research needs in vitamin D nutrition and public health. Br J Nutr. 2011;106(11):1617-27.
 6. Plum LA. DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(12):941-55.
 7. Alsalem JA. Patel D. Susarla R. et al. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(4):2140-7.
 8. Johnson JA. Grande JP. Roche PC. Campbell RJ. Kumar R. Immunolocalization of the calcitriol receptor, calbindin-D28k and the plasma membrane calcium pump in the human eye. Curr Eye Res. 1995;14(2):101-8.
 9. Nebbioso M. Buomprisco G. Pascarella A. Pescosolido N. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on eye disorders: A critical review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(3):559-565.
 10. McMillan J. Spectrum of Darkness, Agent of Light: Myopia, Keratoconus, Ocular Surface Disease, and Evidence for a Profoundly Vitamin D-dependent Eye. Cureus. 2018;10(6):e2744.
 11. Yoon SY. Bae SH. Shin YJ. et al. Low serum 25- Hydroxyvitamin D levels are associated with dry eye syndrome. PLoS ONE. 2016;11(1):e0147847.
 12. Goksugur SB. Erdurmus M. Bekdas M. et al. Tear and serum vitamin D levels in children with allergic rhinoconjunctivitis. Allergol Immunopathol (Madr). 2015;43(6):533-7.
 13. Bilak Ş. Yılmaz S. Bilgin B. Comparison of vitamin D levels between patients with pterygium and healthy subjects. Int Ophthalmol. 2021;41(9):3057-64.
 14. Akkaya S. Ulusoy DM. Serum Vitamin D Levels in Patients with Keratoconus. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(3):348-53.
 15. Aslan MG. Fındık H. Okutucu M. et al. Serum 25-Hydroxy Vitamin D, Vitamin B12, and Folic Acid Levels in Progressive and Nonprogressive Keratoconus. Cornea. 2021;40(3):334-41.
 16. Thacher TD. Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Proc. 2011;86(1):50-60.
 17. Cankaya C. Cumurcu T. Gunduz A. Corneal endothelial changes in patients with vitamin D deficiency. Indian J Ophthalmol. 2018;66(9):1256-61.
 18. Yoltan DP. Calcium: II. Role in keratoconus. J Am Optom Assoc. 1983;54(2):135-8.
 19. Jee D. Kang S. Yuan C. Cho E. Arroyo JG. Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmologic Society. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and dry eye syndrome: differential effects of Vitamin D on ocular diseases. PLoS ONE. 2016;11(2):e0149294.
 20. Sethu S. Shetty R. Deshpande K. et al. Correlation between tear fluid and serum vitamin D levels. Eye Vis. 2016;3(1):22.
 21. Lin Y. Ubels JL. Schotanus MP. et al. Enhancement of Vitamin D metabolites in the eye following Vitamin D3 supplementation and UV-B irradiation. Curr Eye Res 2012;37(10):871-8.
 22. Alsalem JA. Patel D. Susarla R. et al. Characterization of Vitamin D production by human ocular barrier cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(4):2140-7.
 23. Kocaturk T. Bekmez S. Unubol M. Effects of vitamin D deficiency on intraocular pressure values obtained by ocular response analyzer. Int Ophthalmol. 2020;40(3):697-701.
 24. Lu X. Watsky MA. Effects of vitamin D receptor knockout on cornea epithelium gap junctions. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(5):2975-82.