



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

VİTAMİN D SEVİYESİNİN PERİODONTAL DOKULAR ÜZERİNDE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dt. Ali Batuhan BAYIRLI

**Samsun
Ocak-2018**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

VİTAMİN D SEVİYESİNİN PERİODONTAL DOKULAR ÜZERİNDE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dt. Ali Batuhan BAYIRLI

Danışman
Doç. Dr. Ayla ÖZTÜRK

Samsun
Ocak-2018

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Dt.Ali Batuhan BAYIRLI tarafından Doç.Dr.Ayla ÖZTÜRK danışmanlığında hazırlanan “Vitamin D Seviyesinin Periodontal Dokular Üzerinde Etkisi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 25/01/2018 tarihinde yapılan sınav ile Periodontoloji Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç.Dr.Ayla ÖZTÜRK (Danışman)
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Üye: Doç.Dr.Bahattin AVCI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Üye: Yrd.Doç.Dr.İnci DEVRİM
Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Bu tez, Periodontoloji Anabilim Dalınca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

...../...../2018

Prof.Dr.Selim ARICI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecince bana iyi hekim olma yolunu gösteren, mesleğimi icra etmem için engin bilgi ve tecrübesi ile bana her zaman yol gösteren, her konuda desteğini gördüğüm tez danışmanım, değerli hocam Doç.Dr. Ayla ÖZTÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bizlere ihtiyaç duyduğumuz eğitim ve çalışma ortamını sağlayan sayın hocalarım Prof.Dr. Gökhan AÇIKGÖZ'e ve Prof. Dr. Umur SAKALLIOĞLU'na ve tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tezimin biyokimyasal laboratuvar aşamalarının gerçekleştirilmesinde bilgi, beceri ve deneyimlerini hiç esirgmeden paylaşan ve sabırla yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Bahattin AVCI'ya ve Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı çalışanlarına,

Çalıştığım yıllar boyunca her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım Periodontoloji Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni her alanda maddi ve manevi olarak destekleyen, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim canım aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Bu çalışma, PYO.DIS.1904.17.016 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

VİTAMİN D SEVİYESİNİN PERİODONTAL DOKULAR ÜZERİNDE ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada D vitaminin periodontal dokular üzerinde etkisi ve periodontal dokulardaki enflamatuvar olaylar sürecinde önemli rolü olan antimikrobiyal peptitlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza 20'si vitamin D seviyesi 20'nin altında gingivitis, 20'si vitamin D seviyesi 20'nin altında periodontitis, 20'si vitamin D seviyesi 20'nin üstünde gingivitis ve 20'si vitamin D seviyesi 20'nin üstünde periodontitis hastaları olmak üzere 4 çalışma grubu oluşturuldu. Gingivitis hastaların herhangi 2 dişinden, kronik periodontitisli hastaların ise en derin sondalanabilir cep derinliği (SCD) değerine sahip 2 dişinden dişeti oluğu sıvısı (DOS) örnekleri toplandı. Ayrıca endikasyonu olan bölgelerden dişeti doku örnekleri alındı. Gruplar arası değerlendirmede plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) klinik parametreler olarak; DOS human beta defensin-2 (hBD-2) ve DOS katelisinidin (LL-37) düzeyleri ve dişeti dokularındaki hBD-2 ve LL-37 seviyeleri biyokimyasal parametreler olarak kullanıldı.

Bulgular: Klinik parametreler incelendiğinde en yüksek Pİ, SCD ve KAS değerleri vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli grupta elde edildi. Kronik periodontitisli hasta grupları kıyaslandığında Gİ parametreleri arasında anlamlı farka rastlanmadı. DOS hBD-2 seviyeleri değerlendirildiğinde periodontitisli gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ve en yüksek iki değer bu gruplarda görüldü. DOS LL-37 seviyeleri değerlendirildiğinde ise vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastaların en düşük elde edilmiştir. Doku hBD-2 ve LL-37 değerleri

incelendiğinde vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalarda en yüksek derecede görülmüştür.

Sonuç: Bulgularımız, vitamin D eksikliğinin periodontal dokulardaki hastalığın hızı ve şiddetini arttıran nedenlerden biri olabildiğini göstermiştir. Ayrıca D vitamininin periodontal dokulardaki antimikrobiyal peptitlerle ilişkili enflamatuvar döngüleri olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: D vitamini; gingivitis; periodontitis; LL-37; hBD-2

Ali Batuhan BAYIRLI, Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, Ocak-2018

ABSTRACT

THE EFFECTS OF VITAMIN D LEVEL ON PERIODONTAL TISSUES

Aim: In this study, we aimed to evaluate the effect of vitamin D on periodontal tissues and the relationship with antimicrobial peptides, which play an important role in inflammatory events in periodontal tissues.

Material and Method: We included 40 gingivitis patients, 20 of which were under vitamin D level is 20, 20 were upper vitamin D level is 20, 40 were chronic periodontitis patients, 20 were under vitamin D level is 20 and 20 were upper vitamin D level is 20. Gingival crevicular fluid samples were collected from any 2 teeth of gingivitis patients and 2 teeth with the deepest probe depth value from patients who have chronic periodontitis. In addition, gingival tissue specimens were obtained from the indicated regions. Plaque index, gingival index, probable pocket depth and clinical attachment level were evaluated as clinical parameters between the groups, DOS human beta defensin-2 (hBD-2) and DOS cathelisidin (LL-37) and gingival tissue hBD-2 and LL-37 levels were used as biochemical parameters.

Results: When the clinical parameters were examined, the highest plaque index, probable pocket depth and clinical attachment level values were found in the chronic periodontitis group with a vitamin D level above 20. When the groups with chronic periodontitis were compared, no significant difference was found between the parameters of gingival index. DOS hBD-2 levels were not significantly different between the periodontitis groups and the highest two values were seen in these groups. When DOS LL-37 levels were assessed, vitamin D levels were below 20 and gingivitis patients were the lowest. When the levels of tissue hBD-2 and LL-37 were examined, highest value was in vitamin D levels were above 20 with chronic periodontitis.

Conclusion: Our findings show that vitamin D deficiency may be one of the reasons for increasing the rate and severity of periodontal disease. In addition, vitamin D has been shown to negatively affect inflammatory cycles associated with antimicrobial peptides in periodontal tissues.

Keywords: vitamin D; gingivitis; periodontitis; LL-37; HBD-2

Ali Batuhan BAYIRLI, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University-Samsun, January-2018



SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP	: Antimikrobiyel Peptit
CAMP	: Katelisidin Antimikrobiyel Peptit
CRP	: C reaktif Proteini
C5a	: Kompleman 5a
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
GI	: Gingival İndeks
hBD-2	: İnsan Beta Defensin 2
IL	: İnterlökin
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
LL-37	: İnsan Katelisidin
LPS	: Lipopolisakkarit
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
PGE2	: Prostoglandin E2
PI	: Plak İndeksi
PMNL	: Polimorfonükleer Lökositler
PTH	: Parathormon
RFLP	: Restriksiyon Parçacık Uzunluğu Polimorfizmi
RXR	: Retinoid X Reseptörü
SCD	: Sondalanabilir Cep Derinliği
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekroze Edici Faktör
VDR	: Vitamin D Reseptörü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodontal Hastalık	5
2.1.1. Gingivitis	6
2.1.2. Periodontitis	7
2.1.3. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	8
2.1.4. Periodontal Hastalıkların Sistemik Hastalıklarla İlişkisi ...	10
2.2. D Vitamini	14
2.2.1. D Vitamini Reseptörü	15
2.2.1.1. VDR Polimorfizmleri ve Periodontal Hastalıklar	17
2.2.2. D Vitamini Biyolojik Etkileri	17
2.2.2.1. D Vitamini ve İmmun Sistem	18
2.2.2.2. D vitamini ve Kemik Metabolizmasındaki Faktörler	21
2.2.2.3. Kemik Formasyon Mediyatörleri	22
2.2.2.4. D Vitamini ve Kemik Metabolizması	24
2.2.2.5. D Vitaminin Diğer Dokulara Etkisi	26
2.2.3. D Vitamini ve Periodontal Hastalıklar	27
2.2.4. D Vitamini Seviyesinin Tespit Edilmesi	28
2.2.5. D Vitamini Eksikliğinde Görülen Belirti ve Bulgular	30
2.2.6. D Vitamini Kaynakları	32
2.3. Antimikrobiyel Peptitler	34
2.3.1. Antimikrobiyel Peptit Çeşitleri	36
2.3.1.1. Katelisidinler	37

2.3.1.1.1 LL-37	38
2.3.2.1. Defensinler	40
2.3.2.1.2. Beta- Defensinler	41
2.3.3. Antimikrobiyel Peptit Aksiyon Mekanizmaları	44
2.3.4. Antimikrobiyel Peptitlerin Periodontal Hastalıktaki Rolü ..	45
3. MATERYAL VE METOT	48
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	48
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	48
3.3. Klinik Değerlendirme	49
3.4. Çalışma Grupları	50
3.5. DOS Örneklerinin Toplanması	51
3.6. Kağıt Şeritlerden DOS İzolasyonu.....	52
3.7. Dişeti Dokusu Örneklerinin Elde Edilmesi.....	54
3.8. Biyokimyasal Değerlendirme.....	54
3.8.1. Human Anti-Bacterial Protein LL-37 Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	55
3.8.2. Human Beta Defensin 2 Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	56
3.9. İstatistiksel Yöntem.....	59
4.BULGULAR.....	60
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	83
KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	97

1.GİRİŞ

Gingivitis, periodontal destek dokularında alveol kemik ve ataçman kaybı görülmeden dişetin kronik iltihabıyla karakterize, renk değişimi, ödem, sondlamada kanama ve dişetinde form bozukluğu gibi klinik bulgular veren dişeti hastalığıdır (Newman ve ark., 2011). Gingivitis, dişeti kenarında mikrobiyal dental plak birikimiyle meydana gelir ve geri dönüşümlüdür (Löe ve ark.,1965)

Periodontitis; klinik olarak periodontal cep ve dişeti çekilmesi oluşumu ile karakterize, periodontal membran ve alveol kemiğinin progresif yıkımına öncülük eden spesifik mikroorganizmaların sebep olduğu, diş destek dokularının enflamatuvar bir hastalığıdır (Genco ve Borgnakke, 2013). Kronik periodontitis (KP), periodontitisin en sık rastlanan tipidir (Flemming, 1999). Genel olarak yavaş ilerleyen bir hastalık olarak kabul edilir fakat plak birikimine karşı konak cevabını değiştiren diabet, sigara kullanımı ya da stres gibi sistemik veya çevresel faktörlerin varlığında hastalığın ilerleyişi daha agresif olabilmektedir (Novak ve Novak, 2012).

Periodontal hastalıklar birçok sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Vedin ve ark., 2015; Wu ve ark., 2015). Bireylerde görülen sistemik hastalıkların varlığı klinisyenlerin yapacağı periodontal tedavi sonucunu etkilemektedir (Lagervall ve ark., 2003). Bu nedenle periodontal tedavi esnasında sistemik hastalıklara da gerekli müdahalelerin yapılması ve önem verilmesi gerekmektedir.

D vitamini vücutta yapılabilen steroid hormon ailesine ait lipofolik bir moleküldür (Holick, 2004). Vitamin D' nin esas fizyolojik görevi kalsiyum ve fosfor tutulumunu yaparak kan düzeylerini yükseltmek ve bunların kemik matriksine geçmesiyle kemik mineralizasyonunu gerçekleştirmektir. D vitamininin kemik ve kalsiyum metabolizması dışında hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücresel-humoral immünite ve kardiovasküler fonksiyon gibi birçok fizyolojik olayda rol oynar (Makhisima ve Yamada, 2005; Nagpal ve ark., 2005).

D vitamini eksikliği ile periodontal hastalıklar gibi enfeksiyöz hastalıklar arasında ilişki kurulabilir (Taguchi ve ark., 2004; Zitterman, 2003). Periodontal hastalıklar multifaktöriyel hastalıklardır ve genetik polimorfizmler, hormonal ve

beslenmeye bağlı benzer etiyolojik faktörlere bağlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Jabbar ve ark., 2011; Johnson ve ark., 2002; Sun ve ark., 2002). Sistemik kemik mineral yoğunluğuyla alveoler kemik yoğunluğu ve diş kayıpları arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Hildebolt, 1997; Geurs ve ark., 2003; Taguchi ve ark., 2004; Jeffcoat 2005).

Bunlara ilave olarak D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin periodontal hastalıklar üzerine yararlarıyla ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Önceki yapılan çalışmalarda D vitamini desteği ile alveoler kemik rezorbsiyonunun ve diş kayıplarının azaltılabildiği rapor edilmiştir (Wical ve ark., 1974; Baxter, 1984). Çene kemiklerindeki azalmış mineral yoğunluğu ve artmış alveoler kemik rezorpsiyonu yapılan D vitamini takviyeleri ile tedavi edilmesi sağlanmıştır (Hildebolt ve ark., 2004; Miley ve ark., 2009).

Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyel aktiviteye sahip ve küçük katyonik polipeptitler olan antimikrobiyal peptitler mikroorganizmaların gelişimini baskılama derecesine göre sınıflandırılırlar. Antimikrobiyal peptitler doğal immunitte efektörlere sahiptir (Braff ve ark., 2005; Smet ve ark., 2005).

Oral kavite, zengin mikrobiyal içeriğe sahip olmasına karşın bu dokularda meydana gelen abrazyon, diş çekimleri ve yaralanma gibi travmatik durumlar ve periodontal hastalıklar enfeksiyona neden olurlar. Bu durum, konağın sahip olduğu etkin savunma gücü ile açıklanmaktadır. Antimikrobiyel peptidler konak savunma mekanizmasının ilk hattını oluşturmaktadır. Katyonik ve amfipatik moleküler yapıya sahip olan antimikrobiyel peptidler sahip oldukları antimikrobiyal özellikleri sayesinde epitel yüzeylerini korumakta ve konak savunma mekanizmasının düzenlenmesinde rol almaktadırlar (Locht ve Simonet, 2012).

Konak savunmasının önemli elemanlarından birisi olan AMP'lerin periodontal hastalık gelişiminde etkin rol oynadığı düşünölmektedir. Periodontitis ile ilişkilendirilmiş bazı genetik hastalıklar, bakterilere karşı konak direncinin azalması ile sonuçlanan AMP salınımındaki değişim ile karakterizedir. Farklı AMP'ler periodontal hastalıklarda rol oynar.

Gr(+) ve Gr(-) bakterilere karşı antimikrobiyal etkiye sahip olan antimikrobiyal peptitlerden defensin ve katelisin aynı zamanda virüslere, funguslara ve mayalara karşı da geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler (Smet ve ark., 2005).

İnsan katelisin LL-37 peptidinin pek çok gram pozitif ve gram negatif patojenlere karşı antimikrobiyal etki gösterdiği ve biyofilm oluşumunu engellediği ve yara iyileştirme özelliği olduğu gösterilmiştir. Topikal olarak uygulandığında biyofilm oluşumunu engelleme ve yara iyileştirmesi özelliklerinin birleşimi, LL-37'yi çoklu mikroorganizmalar tarafından enfekte olmuş yaraların iyileştirilmesinde oldukça etkin hale getirmiştir (Sperandio ve ark., 2008).

Beta-defensinler; bakteri, fungus, klamidy, zarflı virüslere karşı antimikrobiyel etki gösterirler. T hafıza hücreleri, immatür dendritik hücreler ve nötrofillerin kemotaksisi ve immatür dendritik hücrelerin maturasyonundan sorumludurlar.

β -defensinler birçok enfeksiyöz ajanı öldürdüğünden ve immuniteyi düzenleyici etkilerinden dolayı tedavide kullanılmalarına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu proteinlerin sentezini stimüle eden moleküllerin topikal veya sistemik yolla verilmesi, güvenilir ve ucuz bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca gen tedavi yöntemleride bu konuda uygulanmıştır (Guaní-Guerra ve ark., 2010).

Yapılan çalışmalarda, 1,25 (OH) 2D3'ün, doğuştan gelen antimikrobiyal bağışıklık yanıtının direkt düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. İnsan katelisin antimikrobiyal peptid (kamp) ve human beta defensin 2 genlerinin destekleyicileri 1,25 (OH) 2D3'e bağlı gen ekspresyonuna aracılık eden D vitamini yanıt elementlerini içerir.

1,25 (OH) 2D3, izole insan keratinositlerinde, monositlerde ve nötrofillerde ve insan hücre çizgilerinde antimikrobiyal peptid gen ekspresyonunu indükler ve LPS ile birlikte 1,25 (OH) 2D3, nötrofillerde sinirsel olarak uyarımı uyarır. Dahası, 1,25 (OH) 2D3, Pseudomonas aeruginosa da dahil olmak üzere patojenlere karşı antimikrobiyal proteinlerin ve salgı mikrobunun artmasına neden olur. Dolayısıyla

1,25(OH)₂D₃ fırsatçı enfeksiyonların tedavisinde antimikrobik peptid gen ifadesini doğrudan düzenler (Wang ve ark., 2004).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı vitamin D eksikliğinin periodontal dokular üzerinde etkisi ve antimikrobiyel peptidlerle ilişkisini göstermektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Periodontal Hastalık

Periodonsiyum, dişleri destekleyen dokular olan dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğin oluşturduğu bir bütündür. Periodontal hastalıklar bu dokularda meydana gelen hasar sonucu oluşur (Lindhe ve ark., 2003). Periodontal hastalık dişin destek dokularını etkileyen, patojen mikroorganizmaların neden olduğu, ilerleyen ataşman kaybı, kemik rezorpsiyonu, cep formasyonu ve/veya dişeti çekilmesiyle karakterize kronik enfeksiyon hastalığıdır. Periodontal hastalığın primer etyolojik faktörü, mikrobiyal dental plak ve ağız florasında bulunan spesifik patojen mikroorganizmalardır. Yapılan araştırmalarda, ağız florasında 700'den fazla farklı tür mikroorganizmanın kolonize olabildiği gösterilmiştir (Aas ve ark., 2005; Berezow ve Darveau, 2011). Periodontal dokuların bu patojen mikroorganizmalara vereceği cevap periodontal hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde önemlidir. Periodontal hastalığın mikrobiyal dental plak ve konak cevabı arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıktığı; bunun yanı sıra sistemik hastalıklar, genetik, sigara, stres gibi çeşitli risk faktörleri ve belirleyicilerinden de etkilendiği gösterilmiştir (Sahingur ve Cohen, 2004).

Periodontal hastalıklar günümüze kadar çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olmakla birlikte, bugün kabul edilen son sınıflama Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin 1999 yılında Uluslararası Çalıştayı'nda düzenlediği sınıflamadır.

- 1.Dişeti Hastalıkları
- 2.Kronik Periodontitis
- 3.Agresif Periodontitis
- 4.Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen Periodontitis
- 5.Nekrozitan Periodontal Hastalıklar
- 6.Periodonsiyum Abse oluşumları
- 7.Endodontik lezyonlarla birlikte görülen Periodontitis

Oral florada bulunan bakterilerin dişetini etkileyen ürünleri nedeniyle gingival enflamasyon oluşmaktadır. Gingivitis, gingival sulkusta veya ona yakın bölgelerde biriken bakteriler ve konağın savunma cevabı arasındaki dengenin konak aleyhinde bozulması ile ortaya çıkan lokal enfeksiyonel bir hastalıktır. Gingivitiste iltahabi yanıt

sadece dişeti dokusuyla sınırlıdır. Gingivitis, mikrobiyal dental plak birikimini takiben birkaç gün içinde gelişir. Dental plağın uzaklaştırılmasıyla geri dönüşümlü olan gingivitis, dişetinde gelişen infeksiyonun ilerlemesi sonucunda bağ dokusu ve alveol kemiği kaybı ile karakterize olan periodontitise dönüşür (Löe ve ark., 1965; Kinane, 2001). Her periodontitisin öncesinde gingivitisin varlığı zorunlu olmakla beraber, her gingivitis vakası uzun yıllar tedavi edilmemiş olsa bile periodontitisile sonuçlanmaz.

Gram negatif bakterilerin sebep olduğu multifaktoryel bir hastalık olan periodontitis, alveoler kemik kaybıyla karakterize olup genellikle ağrısız ve asemptomatik seyreder. Kemik rezorpsiyonu takiben mobilite, dişeti çekilmesi ve patolojik diş migrasyonları görülebilir.

İnflamatuar mediatörlerin son ürünleri ve monositler tarafından üretilen proteolitik enzimler, periodontitisin karakteristik özelliği olan doku yıkımının ana mekanizmasını oluştururlar. Mikroorganizmaların lipopolisakkarit gibi hücre duvarı bileşenleri tarafından aktive edilen immun sistem hücreleri, bakterilerin ve ürünlerinin uyardığı sitokinler ve diğer öncü inflamatuvar ürünler doku yıkımına neden olur.

2.1.1.Gingivitis

Gingivitis, periodontal destek dokularda alveol kemik ve ataçman kaybı görülmeden dişetin kronik iltihabıyla karakterize, renk değişimi, ödem, sondlamada kanama ve dişetinde form bozukluğu gibi klinik bulgular veren dişeti hastalığıdır (Newman ve ark., 2011b; "Parameter on plaque-induced gingivitis. American Academy of Periodontology," 2000). Gingivitis, dişeti kenarında mikrobiyal dental plak birikimiyle meydana gelir ve geri dönüşümlüdür (Löe ve ark.,1965). Damarlardaki vazodilatasyon sonucu dişetin soluk pembe rengi kırmızıya döner. İnflamasyon sonucu gelişen ödeme bağlı olarak dişeti bıçak sırtı formunu kaybederek yuvarlak bir form alır. Keratinizasyonun azalması ve bağ dokusunda kollajen kaybına bağlı olarak dişeti kıvamı sıklılığını kaybederek yumuşak bir hal alır. Sağlıklı dişetin mat ve portakal kabuğu görüntüsü ilerleyen gingivitis durumuyla birlikte daha parlak ve düz bir yüzey görünümüne dönüşür. Bununla birlikte marjinal dişetinde kalınlaşma da görülebilir (Newman ve ark., 2011b). Gingivitis vakalarında dişetin periodontal sonda

ile muayenesinde sondalamada kanama mevcuttur. Hatta gingivitisin şiddetli seyrettiği vakalarda spontan kanamalar da görülebilir. Ödeme bağlı dişeti büyüyebilir ve dişeti kenarı koronale kayabilir. Ancak birleşim epiteli normal seviyesindedir (Fiorellini ve ark., 2006). Dişetinde görülen bu klinik özelliklerin yanı sıra, dişeti oluğu sıvısı(DOS) hacminde ve akış hızında artış gözlenir. Radyografik değerlendirmede ise alveol kemiğinde yıkım yoktur (Mariotti, 1999). Bu klinik belirtiler ve semptomların şiddeti, bireyler arasında ve aynı bireyde çeşitli bölgeler arasında değişiklik gösterebilir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, gingivitisin çocuklardan yetişkinlere kadar her yaş grubunda görülebileceği gösterilmiştir (Albandar ve ark., 1996; Albandar ve Tinoco, 2002).

2.1.2.Periodontitis

Periodontitis, diş destekleyen dokuların inflamasyonu ve yıkımı ile karakterize progresif bakteriyel bir enfeksiyondur (Taylor, 2001). Kronik periodontitis, periodontitisin en sık gözlenen formudur (Newman, Takei, Klokkevold, & Carranza, 2011b). Klinik olarak dişeti inflamasyonuna ilaveten; periodontal cep oluşumu, klinik ataşman kaybı ve alveol kemiği kaybı ile karakterizedir. Alveol kemiğindeki yıkım radyografik olarak da gözlenebilmektedir. Horizontal ve vertikal kemik yıkımları görülmektedir. Hastalığın şiddetine bağlı olarak dişlerde mobilite ve migrasyon da klinik bulgular arasındadır (Greenstein, 2000; Newman ve ark., 2007).

Periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde lokal, sistemik, çevresel ve genetik olmak üzere 4 ana faktör rol oynar (Newman ve ark., 2000). Lokal faktör olarak bakteri plağı en önemli etken iken; restorasyonlar, dişin anatomik yapısı, çürük ve kök rezorbsiyonları gibi değişik faktörlerinde periodontal hastalık için önem arz ettiği vurgulanmıştır. Sistemik faktör olarak diabetes mellitus, sigara kullanımı, osteopeni ve osteoporoz, stres, diyet (özellikle vitamin C, vitamin D ve kalsiyum alınımı ile ilgili), AIDS, konjenital nötropeni ve ilaca bağlı agranulositosis gibi nötrofil hastalıkları, Papillon-Lefevre sendromu, Ehlers-Danlos sendromu gibi konak cevabını etkileyen hastalıklar ve hipofosfataz gibi immün sistem hastalıkları rol oynar. Bu hastalıklar periodontal hastalık riskini ciddi bir şekilde arttırmaktadır (Rose ve ark., 2000).

Periodontitisin primer etken faktörü, dentogingival kompleksteki bakteriyel kolonizasyondur (Graves, Jiang, & Genco, 2000; Honda ve ark., 2006). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* türleri periodontal patojen bakteriler olarak kabul edilmişlerdir (A. D. Haffajee & Socransky, 1994). Şiddetli kronik periodontitisli bireylerde plakta *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* gibi bakterilerin miktarında önemli ölçüde artış olduğu; periodontal tedavi sonrası bu bakteri miktarlarının azaldığı çalışmalarca gösterilmiştir (Loomer, 2004; Slots & Ting, 1999; A. J. van Winkelhoff, 2003)

2.1.3. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontal hastalıkların patogenezi hastalığın oluşmasına öncülük eden ve ilerlemesinde rolü olan faktörleri içine alan bir süreçtir. Periodontal doku yıkımında, mikrobiyal dental plakta bulunan bakteriler tarafından üretilen endotoksinler, toksik maddeler ve proteaz enzimler ile yaptıkları direkt yıkıcı etki ve konağın bu bakteriler karşısında oluşturduğu sitokiler ve enzimlerle yaptığı indirekt yıkıcı etki olmak üzere iki mekanizma rol oynamaktadır (Listgarten, 1987). Ayrıca konağın savunma mekanizmasını etkileyen sistemik hastalıklar, çevresel faktörler ve kötü alışkanlıklar da periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (Page ve Kornman, 1997).

Konak cevabı mikroorganizmalara karşı gelişen bir tepkidir ve akut iltihabi hücreler (nötrofil) ile kronik iltihabi hücrelerin (monosit/makrofaj ve lenfosit) organize olmuş aktiviteleri olarak değerlendirilebilir. İndirekt (konağa bağlı) doku yıkımı, lokal doku yıkımına yol açan nötrofiller gibi konak inflamatuvar hücrelerin veya humoral faktörlerin indüksiyonu, stimülasyonu veya aktivasyonunun sonucudur. Bu yıkımı çoğunlukla, mikrobiyal dental plaktaki periodontopatojenlerin konakta neden olduğu inflamatuvar ve immün cevaplar meydana getirmektedir (Keleş, 2014).

Periodontal dokuların savunmasında epitel bütünlüğü, sulkuler epitelin hızlı turnover'ı, ve DOS akışı fiziksel bariyer olarak rol oynar. Ayrıca tükürük içeriğindeki

aglutidin ve antikorlar bakterilerin öldürülmesinde etkilidirler. Bu ilk savunma hattının geçilmesi durumunda enflamasyon başlar (Kinane, 2001).

Mikrobiyal dental plak, aerobik ve anaerobik bakteri içeren organize, kompleks bir ekosistemdir (Socransky ve Haffajee, 2002). İlk başlarda Gram (+) koklardan oluşan bakteri biofilmi, dental plağın olgunlaşmasıyla Gram (-) anaerob bakteri türlerinin baskın olduğu bir biofilme dönüşür. Gram (-) anaerob bakteriler periodontal doku yıkımıyla yakından ilişkilidir. Bu bakteriler özellikle *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides* ve *Porphyromonas*'ın çeşitli türleridir (Page, 1991).

Bakterilerin hücre duvarında bulunan ve periodontal dokularda virulans faktörü olan lipopolisakkaritler (LPS) doğal immun yanıtı tetiklerler (Dixon ve ark., 2004). Doku içine kadar ilerleme yeteneği olan LPS'ler konak savunma hücrelerinin, özellikle monositlerin, membranlarında bulunan Toll-like reseptörler tarafından tanınır ve PGE2, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , kollajenaz ve tromboksan B2 salgılanmasını tetiklerler (Garlet, 2010). Konak hücreleri tarafından üretilen bu inflamatuvar medyatörlerin damarsal geçirgenliği artırmasıyla bağ dokusunda eksüdatif sıvı artışı ve akut faz proteinlerinin birikimi olur (Slade, 2000; Emingil, 2010). Nötrofillerin enflame alana göçünü bakterilerden ve konak hücrelerinden salgılanan IL-8 ve kompleman 5a (C5a) gibi kemotaktik medyatörler yönlendirir. E-selectin ve ICAM 1 (interselüler adhezyon molekülü) gibi adhezin molekülleri, nötrofillerin damar yüzeyine yapışmasının ve bazal membrandan dışarı doğru hareket etmelerini sağlarlar (Springer, 1994). Böylece akut inflamatuvar cevap sırasında birleşim epiteli ve dişeti oluşunda özellikle polimorfonükleer lökosit (PMNL) olmak üzere lökosit birikimi olur. Doğal immun cevabın en önemli hücreleri akut inflamatuvar hücreler olan nötrofillerdir (Dennison and Van Dyke, 1997). Nötrofiller periodontal patojenlere karşı immun sistemin ilk ayağını oluşturur ve doku yıkımına sebep olacak lizozomal enzimler ve araşidonik asit metabolitleri gibi pro-enflamatuvar medyatörleri de sentezlemektedirler (Kantarci ve ark., 2003) . PMNL birikimi ve aktivitesi pek çok enzimin salınımına yol açmakta ve sonucunda prostaglandinler (PGE2 gibi) ve matriks metalloproteinazlar (kollajenazlar gibi) üretilmektedir. PGE2, alveol kemiği rezorpsiyonunu indüklemekte, matriks metalloproteinazlar (MMP) ise bağ dokusu yıkımına yol açmaktadır (Greenstein, 2000).

İmmun sistemin ilk savunma mekanizması olan nötrofillerin yetersiz kalması durumunda makrofaj hücreleri ortaya çıkarlar (Newman ve ark., 2014) (38). Kronik inflamatuvar cevapta; makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri gibi mononükleer hücrelerin infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonu ve bağ dokusu yıkımı hakimdir (Emingil, 2010) (39). Sağlıklı dokuda az görünen makrofajlar, LPS ile karşılaştıklarında aktif hale gelirler ve IL-1, IL-6, TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinler ve yüzey reseptörlerini salgırlar. Bu ürünler ile antijene özgü immün yanı başlamış olur (Page, 1998). Doku yıkımı makrofajlardan salgılanan sitokinlerce direkt olarak meydana gelebileceği gibi dolaylı yoldan fibroblast gibi hücrelerden doku yıkıcı enzimlerin salgılanmasını tetikleyerek de meydana gelir (Dennison and Van Dyke, 1997).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitis, histolojik olarak lenfosit (T ve B lenfositler) ve monosit hücre içeriği, bağ dokusu hasarı ve kemik rezorpsiyonu ile karakterizedir. Moleküler düzeyde incelendiğinde periodontitiste, inflamatuvar cevabın bir sonucu olarak IL-1 β , TNF- α , IL-6, PGE2 ve MMP'ler gibi kollajen ve ekstrasellüler matriks yıkımında rol alan inflamatuvar medyatörlerin dokudaki seviyesinin arttığı görülür (Yamazaki ve ark., 2003).

2.1.4. Periodontal Hastalıkların Sistemik Hastalıklarla İlişkisi

Periodontitis dişin destek dokularında kaybın ortaya çıktığı periodontal hastalıktır (Zitzmann ve Berglung, 2008). Periodontitis; kronik, agresif ve sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitis olmak üzere temel olarak 3 gruba ayrılmıştır (The American Academy of Periodontology, 1999).

Sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitiste klinik bulgular erken yaşta ortaya çıkar, hızlı ataşman kaybı ve erken diş kaybetme potansiyeli ile agresif periodontitis ile karışabilir. Yüksek miktarda plak veya kalkulus gibi lokal faktörlerin varlığının belirgin olmadığı ve sistemik durumun temel hazırlayıcı etken olduğu durumlarda bu tanı kullanılabilir. Lokal faktörlerin temel rol oynadığı sistemik bir hastalığın varlığından dolayı çok hızlı ilerleyen bir periodontitis varlığında “sistemik durumlarca modifiye edilmiş periodontitis” tanısı konulmalıdır (Hinrichs ve Novak, 2012).

Günümüzde diabetes mellitus, osteoporoz, erken ve düşük ağırlıklı doğum, HIV enfeksiyonu, nötropeni, lösemi, multipl myeloma, Chediak-higashi, lökosit adezyon defektleri histiositozis gibi kan hastalıkları, Down sendromu, hipofosfatazia, Papillon-Lefèvre sendromu ve Ehlers-Danlos sendromu gibi genetik hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar periodontal hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Kinane ve Marshall, 2001; Öztekin ve ark., 2014; Reddy ve ark., 2014; Vedin ve ark., 2015; Wu ve ark., 2015).

Periodontal tedavinin sonucunu etkileyebilen sistemik hastalıkların yaygınlığı çok yüksek oranda rapor edilmiştir (Lagervall ve ark., 2003). Diyabet, en yaygın endokrin bozukluklar arasında yer alır ve birçok sistemik etkiye sahiptir. İnsüline bağımlı (tip I, erken başlangıçlı) ve insüline bağımlı olmayan (tip II, erişkin başlangıçlı) diyabet olarak iki tipi vardır. Diabetes mellitus, hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilen periodontal hastalıkların sistemik risk faktörlerinden biridir.

Periodontitis, diyabetin altıncı komplikasyonudur (Löe, 1993). Diyabetik hastaların artmış periodontal hastalık riski altında olup olmadığı çok araştırma konusu olmuştur ve bu konunun kapsamlı bir incelemesi ve yapılan çalışmalar diyabetin periodontitis riskini artırdığı sonucuna varılmasına yol açmıştır (Oliver ve Tervonen, 1994; Rees, 1994).

Grossi ve ark., (1994) yaptıkları çalışmada sistemik hastalıklardan diyabetin ataçman kaybı artışıyla ilişkisini ortaya koymuşlardır. Diabetes mellitus, periodontal ligament yıkımı ile ilişkilidir ve bu da diş kaybına neden olabilir. Dişeti oluşu sıvıları ve tükürük, periodontal hastalıklı diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, periodontitisli diyabetik hastalar arasında farklı sitokinler türleri de dahil olmak üzere daha yüksek konsantrasyonda inflamatuvar mediatörlere sahiptir. Bu sebeple diyabetin uzun vadeli kontrolünün, periodontal hastalık duyarlılığının belirlenmesinde özel bir önemi vardır (Parker ve ark., 1993). Yine başka bir çalışmada kötü kontrollü diyabetli hastaların, iyi kontrol edilen diyabet hastalarına göre daha fazla diş eti iltihabı ve periodontitis deneyimledikleri gösterilmiştir (Seppala ve Ainamo, 1994).

Osteoporoz ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan çalışmalarda osteoporozlu hastalarda daha fazla alveol kemik kaybı, diş kaybı ve dişsizlik durumu bildirilmiştir (Oh ve ark., 2007; Yoshihara ve ark., 2005).

Post-menapozal kadınlarda yapılan birçok cross-sectional çalışmada osteoporoz ile periodontitis arasındaki ilişki gösterilmiştir. Klemetti ve ark., (1994) 227 sağlıklı post-menapozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, yüksek kemik mineral yoğunluğu gözlenen post-menapozal kadınlarda, periodontitis varlığında dişlerinin ağızda kalma oranının, osteoporoz hastası kadınlara göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Tezal ve ark., (2000) yaşları 51-78 aralığında değişen 70 postmenapozal kadında yapmış oldukları araştırmanın sonucunda, osteopeninin periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Kardiovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerdeki erkekler arasında erken ölümlerin ana nedenidir ve patolojik temeli aterosklerozdur. Hemostatik ve reolojik değişkenler kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olup sigara, hiperlipidemi ve enfeksiyonlar (periodontal hastalık dahil) gibi risk faktörlerinin vasküler olayları tetikleyebileceği bilinmektedir (Rees, 1994).

Periodontitis ve ateroskleroz karmaşık etiyojilere, genetik ve toplumsal yatkınlığına sahip hastalıklardır. Bu hastalıkların patojenik mekanizmaları ve ortak risk faktörleri benzerlik gösterebilir. Periodontitis gibi enfeksiyonların ve kronik enflamatuvar durumların aterosklerotik süreci etkileyebileceği yapılan çalışmalarda giderek daha fazla netleşiyor.

Fibrinojen bir akut faz proteindir ve koagülasyon kaskadının önemli bir bileşenidir. Yüksek fibrinojen seviyeleri aynı zamanda plazma viskozitesini ve trombojenik potansiyeli artırır. Periodontitisli hastalarda yüksek seviyedeki fibrinojen miktarı koroner arter hastalıklarını tetikleyebileceği gösterilmiştir (Kweider ve ark., 1993).

C-reaktif protein (CRP), ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Slade ve ark., (2000) CRP'nin yükselmesi için belirlenmiş risk faktörlerini ortadan kaldırdıktan sonra bile periodontitisli hastalarda artmış CRP düzeylerini ortaya koymuştur.

Periodontopatojen bakteriler aterosklerotik plak örneklerinde izole edilmiştir (Chui, 1999). Dorn ve ark., (1999) *S. sangius* ve *P. gingivalis* gibi periodontal patojenlerin koroner arter endotel hücrelerinde kolonize olduklarını belirtmiştir. *P.gingivalis*'in bazı suşlarının in vitro olarak endotel hücrelerini istila edebileceğini aterosklerozun ilerlemesini başlatabileceğini veya değiştirebileceğini bildirmişlerdir.

Periodontitis, maternal enfeksiyon, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi gibi mikrobiyolojik ve immünolojik faktörler içeren olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. Düşük sosyoekonomik durum, sigara ve idrar yolu enfeksiyonunun erken doğum ile ilişkili olduğu bilinmektedir ancak yapılan çalışmalarda periodontal hastalığın erken doğum olaylarıyla da kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ide ve Papapanou, 2013; Azarpazhooh ve Tenenbaum, 2012; Piscocoy, 2012).

Periodontal hastalığın ilişki olduğu bir diğer sistemik durum romatoid artritir. Periodontal hastalıkların romatoid artritte otoimmün yanıtı başlattığı düşünülmektedir (Mercado ve ark., 2003). Hem periodontal hastalık hem de romatoid artrit benzer patojenik mekanizmalara sahip olduğu belirtilmektedir. Romatoid artritli bireyler, alveoler kemik yıkımı ve diş kaybında yüksek prevalansa sahiptir (Detert ve ark., 2010).

Periodontal hastalıkların solunum yolu hastalıklarıyla ilişkisi yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar arasında optimum ağız bakımı sağlanmasının önemi hastalığın periodontitis ile ilişkisi nedeniyle vurgulanmıştır. Chung ve ark., (2016) yaptıkları çalışmada KOAH'lı hastalarda periodontitis prevalansını sağlıklı bireylerle kıyaslandığında belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yine yapılan başka bir çalışmada KOAH'lı kişilerin periodontal hastalık gelişme riski yüksek olduğu belirtildi (Shen ve ark., 2015). Ayrıca

oral ve periodontal mikroorganizmaların bakteriyel pnömonide rol oynadığı ileri sürülmüştür (Paju ve Scannapieco, 2007).

Periodontal hastalık ile kronik böbrek hastalığı (KBH) arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Fisher ve Taylor, (2009) epidemiyolojik bir çalışmada periodontitisin KBH için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Dört gözlemsel ve üç müdahaleli çalışmanın sistematik bir derlemesinde, periodontitisli hastalarda artmış KBH riski olduğu ve periodontal tedavileri yapıldıktan sonra KBH bulunan kişilerde pozitif sonuçlara neden olduğu belirtilmiştir (Chambrone ve ark., 2013). Ioannidou ve Swede, (2011) periodontal hastalık ile KBH'nın farklı evreleri arasında bir doz-yanıt ilişkisi gözlemledi ve KBH'lı bireylerin orta derecede periodontitis gelişme olasılığı% 30-60 daha yüksek olduğunu buldular. Ricardo ve ark., (2015) 14 yıllık gözleme birlikte yakın zamanda yapmış oldukları prospektif bir kohort çalışmasında periodontitisli KBH bireylerin periodontal hastalığı olmayan KBH hastalarla karşılaştırıldığında mortalite riskinin % 35 daha fazla olduğu gösterdiler.

Periodontal hastalık nedeniyle artan kanser riski yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Michaud ve ark., 2008). Dil kanseri riskinin alveolar kemik kaybıyla birlikte arttığı belirtilmiştir (Tezal ve ark., 2007). Fitzpatrick ve Katz, (2010) periodontitis ile oral, özofageal, gastrik ve pankreas kanserleri arasındaki ilişkinin akciğer ve prostat kanserlerine göre daha tutarlı bir şekilde rapor edildiğini belirtmişlerdir.

2.2. D Vitamini

D vitamini vücutta yapılabilen steroid hormon ailesine ait lipofolik bir moleküldür (Holick, 2004). D vitamininin temel fizyolojik görevi kalsiyum ve fosfor tutulumunu sağlayarak kan düzeylerini yükseltmek ve bunların kemik matriksine geçmesiyle kemik mineralizasyonunu gerçekleştirmektir. D vitamininin kemik ve

kasyum metabolizması dışında hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücresele-humoral immünite ve kardiovaskuler fonksiyon gibi birçok fizyolojik olayda rol oynar (Makhisima ve Yamada, 2005; Nagpal ve ark., 2005). Vitamin D kanser hücrelerinde proliferasyonu inhibe eder ve farklılaşmayı azaltır (Amano ve ark., 2009)

D vitamini ergokalsiferol (D2 vitamini) ve kolekalsiferol (D3 vitamini) olarak 2 türdür. Vitamin D2 yani ergokalsiferol güneşe maruz kalan bitkilerle ve yiyeceklerle alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole (UV) ışınlarına maruziyeti sonucu ergosterol, ergokalsiferole dönüşür. Vitamin D3 yani kolekalsiferol ise dışarıdan alınmaz vücutta sentezlenir bu nedenle bir hormon analogunun öncülü sayılmaktadır (Holick, 1990; Vieth, 2004).

D vitamini temel olarak endojen üretim ile sağlanır. Vitamin D3 deride hücre membranlarında UVB (ultraviyole-B) spektrumunda (290-320 nm) UV radyasyona maruz kaldıktan sonra 7-dehidrokolesterol'den sentezlenir (Holick, 1981). D vitamini özellikle yağlı balıklarda (somon balığı, karides) ve balık yağında bulunmaktadır. Ancak bu besinler günlük ihtiyacı karşılamakta yetersizdir. Ergokalsiferol daha çok süt ürünlerinin zenginleştirilmesinde kullanılmaktadır. Kuvvetlendirilmiş (fortified) süt litrede 350-400 IU D vitamini içerir (Kayaalp, 2012). Vitamin D3 de vitamin D2 gibi yiyeceklerde bulunup gastrointestinal sistemden emilerek dolaşıma geçebilir (Rapuri ve ark., 2004)

Vitamin D3, karaciğerde '25 hidroksilaz' enzimi aracılığı '25 hidroksi D vitamini'ne hidroksile edilir. 'Sitokrom P-450' enzimleri 25 hidroksilasyonda görev alsa da özellikle sitokrom P450 2R1(CYP2R1) kritik öneme sahiptir. Vitamin D biyoaktivasyonunda ikinci basamak '25 OH vitamin D'den '1 alfa hidroksilaz' enzimi aracılığı ile '1.25-(OH)₂ D' oluşmasıdır (Dusso ve ark., 2005). Bu aktif form esas olarak böbrekte oluşur ancak 1 alfa hidroksilaz enzimi prostat, meme, kolon, akciğer, pankreatik β hücreleri, monositler ve paratiroid hücrelerinde de bulunur (Hewison ve ark., 2004).

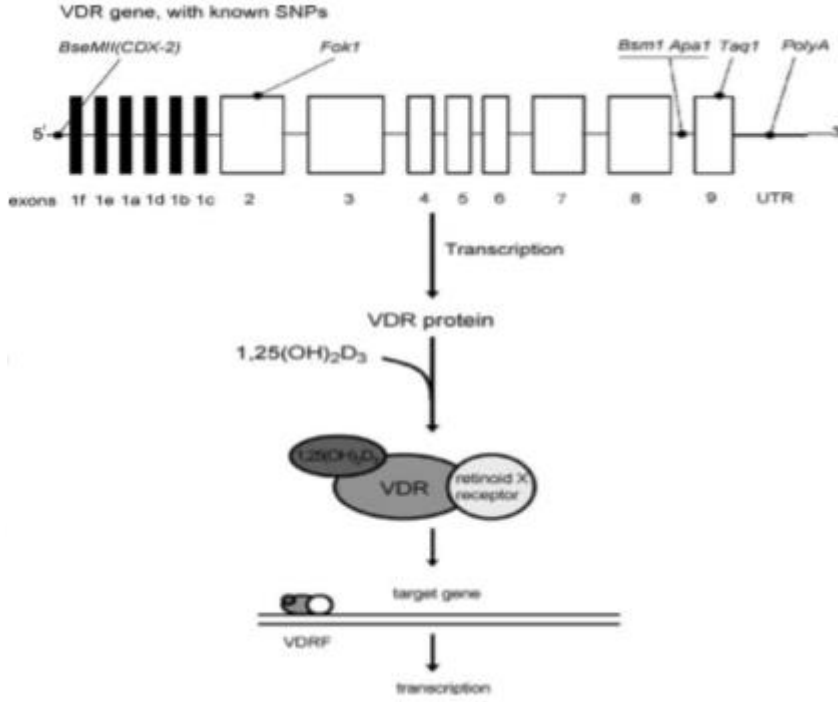
2.2.1. D Vitamini Reseptörü

D vitamini biyolojik aktivitesi için gerekli olan bu reseptör transkripsiyon faktörünün nuclear reseptör üst familyasına aittir (Makishima, 2005). Yüksek afiniteli D

vitamini reseptörü ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörü olarak görev yapar (Brown ve ark., 1999). VDR, endokrin reseptörü ve metabolik sensör olarak görev yapar (Makishima ve Yamada, 2005). VDR proteini, D vitamini üzerindeki etkisini, farklı genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek yapar (Holick ve Chen, 2008). Hem sitoplazma hem de çekirdekte bulunur ve 1,25(OH)2D3' e bağlanma cevabını hızlandırır (Michigami ve ark., 1999).VDR, gen aktivasyonu ile özel mRNA sentezi sonucu D vitamin için gerekli protein ve enzim sentezi gerçekleştirir (Rosen ve ark., 2012)

VDR Gen transkripsiyonu için 5 basamak vardır (Batmaz, 2014):

1. Ligand bağlanması
2. Retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerizasyon
3. Heterodimerin D vitamini cevap elementlerine (VDRE) bağlanması
4. Düzenleyicilerin aktivasyonu
5. Protein sentezi



Şekil 1. Vitamin D reseptör etki mekanizması (Moon ve ark., 2005)

Ayrıca $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla hızlı nongenomik etkileri de bulunur. Steroid bağlayıcı protein ve Annexin 2 hücre yüzey reseptörleri ile bu etkileri gerçekleştirir (Nemere ark., 1994). VDR proteini, farklı genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek etki gösterdiği için VDR genindeki olası genetik değişiklikler kalsiyum metabolizması, hücre proliferasyonu ve immün fonksiyonları etkileyen önemli defektler ortaya çıkartabilir (Holick ve Chen, 2008).

2.2.1.1. VDR Polimorfizmleri ve Periodontal Hastalıklar

VDR'nin fonksiyon kaybıyla ilişkili mutasyonları bazı hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (Skrabic, 2003). VDR restriksiyon parçacık uzunluğu polimorfizmi (RFLPs) osteoporoz, hiperparatiroidizm, kanser, diabetes ve periodontal hastalıklarda olmak üzere birçok hastalığı etkilediği belirtilmiştir (Valdivielso ve Fernandez, 2006; Meng ve ark., 2007).

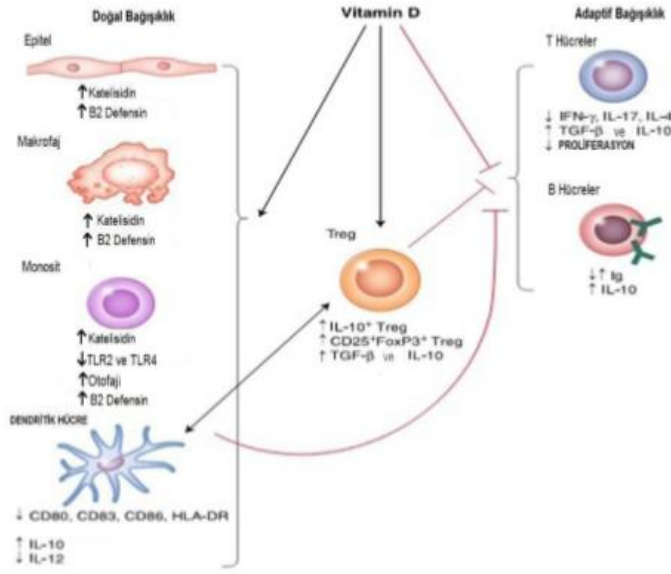
BsmI, Tru91, TaqI, ApaI 8,9 ve EcoRV exonları arasına yerleşmiş olan RFLPs, mRNA stabilitesini etkileyebilir (Uitterlinden ve ark., 2004). TaqI RFLP ve periodontitis arasındaki ilişki bildirilmiştir (Sun ve ark., 2002). Kronik periodontitiste BsmI RFLP başta olmak üzere diğer RFLP varyasyonlarının da (ApaI ve FokI) etkili olabileceği belirtilmiştir (Yoshihara ve ark., 2001; Naito ve ark., 2007). Agresif periodontitiste ise FokI RFLP'nin ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Park ve ark., 2006).

2.2.2. D Vitamini Biyolojik Etkileri

2.2.2.1. D Vitamini ve İmmün Sistem

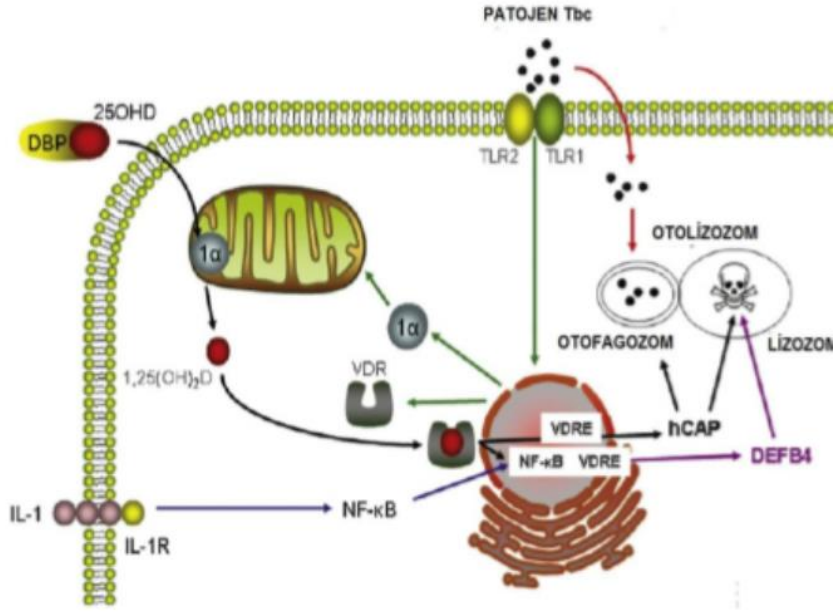
D vitaminin doğal ve kazanılmış bağışıklıkta birçok etkileri mevcuttur. 1,25(OH)D₃ hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immün sistem üzerindeki biyolojik etkilerini gerçekleştirebilmesi için yüksek afiniteli vitamin D reseptörüne (VDR) ihtiyaç duyar (Dusso ve ark., 2005). Antijen sunan makrofaj ve dendritik hücreler tarafından sergilenen VDR, lenfosit aktivasyonu sonucu da sergilenebilir (van Etten ve Mathieu, 2005).

1 alfa hidroksilaz enzimi vitamin D'nin aktif form sentezinde görev yapar. Prostat, meme, kolon ve vücudun diğer hücre ve dokularında gösterilmiştir (Hewison ve ark., 2004). Dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından VDR ekspresyonunu hücrelerel diferansiyasyon esnasında azalır buna karşın 1- α hidroksilaz fonksiyonel protein üretimi artmaktadır. Böylece dendritik hücrenin 1,25(OH)D₃'e cevabını önleyerek olgun hale gelmesini engeller (Kreutz ve ark., 1993). Makrofajların MHC class II, CD40, CD80, CD86 ekspresyonunu azaltan D vitamini, bu savunma hücrelerinin antijen sunma ve T hücrelerini uyarma kapasitelerini azaltır. Ayrıca monositlerin inflamatuvar sitokinleri IL-1, IL-6, TNF alfa, IL-8, ve IL-12 ekspresyonunu baskılar böylece tolerojenik dendritik hücrelerin gelişimi desteklenir (Batmaz, 2014) .



Şekil 2. Vitamin D'nin immünolojik etkileri (Arıkoğlu, 2013)

VDR ve 1 alfa hidroksilaz gen ekspresyonunda Toll- benzeri reseptör 2/1 (TLR 2/1) uyarılması sonucu artış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca TLR 2/1 – 25(OH)D3 (kalsitriol) kombinasyonunun katelisin ekspresyonunda artışa neden olduğu da yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Böylece monosit- makrofaj bakteriyel ve viral öldürme fonksiyonu artmış olur (Liu ve ark., 2006). İn vivo çalışmalarda vitamin D desteğinin TLR 2/1 ile uyarılan katelisin ekspresyonunda artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Adams ve ark., 2009).



Şekil 3. Monosit ve makrofajlarda vitamin D ile doğal immün cevabın düzenlenmesi (Arıkoğlu, 2013)

1,25(OH)₂D₃, TLR'lerin ko-reseptörü olarak görev yapan CD14'ün ekspresyonunu induker (Kelsey ve ark., 1990). TLR-4 ile birlikte CD14 makrofajlar tarafından lipopolisakkaritlere yönelik immün yanıtın başlamasında rol oynar (Abbas ve Lichtman, 2005). Lipopolisakkarit ile uyarılan TLR'nin uyarılması sonucu enfeksiyonlara karşı savunmada primer rol oynayan katelisidin ve defensin beta2 gibi antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonu sağlanmış olur (Medzhitov, 2001; Wang ve ark., 2004). Vitamin D'nin aktif metaboliti LPS ile nötrofillerde de katelisidin sergilenmesini uyarır (Wang ve ark., 2004). Dirençli patojenlere karşı savunmada rol oynayan ve epitelyal yara yeri iyileşmesini hızlandıran katelisidin antimikrobiyal peptidin (camp) D vitamini analoglarıyla ilişkisi bu analogların enfeksiyonlara karşı savunmadaki yerini göstermektedir (Saiman ve ark., 2003; Heilborn ve ark., 2003).

Antimikrobiyal peptitler olan katelisidin ve defensin beta 2 vitamin D tarafından dolaylı yoldan uyarılmaktadır. D vitamini protein 2 (NOD2) ekspresyonunu sağlar bu da mikroorganizmalarda bulunan muramil dipeptit (MDP) salınımına neden olur. Bunun sonucun da nükleer faktör kapa B (NF-κB) aktive olur böylece defensin beta 2 ekspresyonu sağlanmış olur (Wang ve ark., 2010; Hong ve ark., 2008)

2.2.2.2. D Vitamini ve Kemik Metabolizmasındaki Faktörler

Hücreler, damarlar ve kristalize kalsiyum bileşenlerinden meydana gelen poroz mineralize bir yapı olan kemiklerin tipine ve bulunduğu bölgeye göre içeriği değişmektedir. Kemiğin yapısal komponentleri ekstraselüler matriks, kollojen ve hücrelerden meydana gelir. Normal bir yetişkin insanın iskeletinde trabeküler ve kortikal olmak üzere 2 tip kemik bulunmaktadır. Mikroskobik ve makroskobik olarak farklılık gösterebilir de kimyasal kompozisyon olarak benzerlerdir.

Kortikal kemik iskeletin %80'ini oluşturur yoğun ve kompakttır, yavaş bir turnover oranı vardır, eğilme ve bükülmeye yüksek direnç gösterir ve iskeletin dış kısmını oluşturur. Kortikal kemik büyük oranda kalsifiedir ve bu sayede mekanik dayanıklılık ve koruma sağlamaktır. Şiddetli ve uzun süreli mineral eksikliği gibi durumlarda metabolik tepkilere katılabilir. İskeletsel kütleinin %20'sini oluşturan trabeküler kemik ise daha düşük yoğunlukta olup daha elastiktir ve daha yüksek bir turnover oranına sahiptir. Trabeküler kemik yüksek metabolik aktivite göstermektedir. Kemik matriksi genel olarak tip 1 kollojenden oluşmakta ve kemiğin organik kısmının %90'ını oluşturmaktadır. Bunun haricinde ostokalsin, biglikan ve proteoglikan gibi kollojen yapıda olmayan proteinler de içermektedir. Osteokalsin turnoverı negatif yönde, biglikan ve proteoglikan ise pozitif yönde etkilemektedir (Hadjidakis ve Androulakis II, 2006).

Kemik metabolizması paratiroid hormon gibi birçok hormon ve fibroblast büyüme faktörü gibi birçok faktörlerle düzenlenir. Bu faktörlerden fibroblast büyüme faktörü (FGF) kemikte osteoblast proliferasyonunun yanı sıra kollajen sentezini de artırır (Canalis ve ark., 1987). Protein sentezini arttıran insulin benzeri büyüme faktörü (IGF), kollajen yıkımını azaltır ve preosteoblastik proliferasyonu artırır (Frolik ve ark., 1987). Tip 1 kollajen senteziyle ilişki olan transforming büyüme faktörü (TGF) hücrelerin olgunlaşma sürecinde prekürsör hücreleri stimule eder. Ayrıca TGF alkaline fosfatase sentezini de uyarır (Bortell ve ark., 1990). Kemik matriksinde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) protein sentezini stimule eder (Canalis ve ark., 1981). Osteoklast proliferasyonunda rol alan koloni stimule edici faktör (CSF) osteoklast-osteoblast arasındaki ilişki mekanizmasında rol alır. Doku nekroz faktörü preosteoblastlardaki kollajen miktarını artırırken olgun hücrelerdeki kollajen sentezini

azaltır (Raisz ve Martin, 1984). Ayrıca IGF-1 ve CSF paratiroid hormonun etkilerini düzenlerler. Bunun yanı sıra PTH'nin etkileri dolaşımdaki miktarına göre değişim gösterir (McCarthy ve ark., 1989).

Kalsifediol ve kalsitriol vitamin D'nin iki önemli formudur. Bunlar kemiğin büyüme ve inhibisyonunun yanı sıra osteoblastların olgunlaşmasında görülür (Schmidt ve ark., 1997). Kalsifediolden kalstriole dönüşte renal 1 alfa hidroksilaz enziminin ana uyarıcısı olarak görev yapan PTH kemiği indirekt olarak etkiler.

Östrojenin yapılan çalışmalarda trabeküler kemik formasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (Takano- Yamamoto ve ark., 1990). Ayrıca PTH'nin dolaşımdaki konsantrasyonunu azaltıcı etkisiyle osteoklast aktivitesinin artmasına sebep olur (Demers, 1997).

Osteoporoz, Paget hastalığı ve malign hiperkalsemi gibi hastalıkların tedavisinde rol oynayan kalsitonin hormonu ise östrojene zıt etki yaparak kemik rezorpsiyonun azalmasında etki gösterir (Nielson ve ark., 1994).

2.2.2.3. Kemik Formasyon Mediatörleri

Büyüme çağındaki çocuklarda çok fazla sayıda bulunan osteoblastlar yeni kemik üretiminde görevli tek ve dev çekirdekli hücrelerdir. Tip 1 kollajen ve hidroksiapatitle birlikte osteoid matriks bileşenlerini üretirler (Glorieux ve ark., 2000).

Serum insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve testosteron miktarının azalmasına bağlı olarak özellikle yaşlı erkeklerde osteoblast seviyesi azalabilir (Rucker ve ark., 2004; Clarke ve ark., 1996).

Total alkalın fosfataz, kemik alkalın fosfaz, osteokalsin, prokollojen tip 1 propeptidler kemik formasyon medyatörleridir. Total alkalın fosfataz karaciğer, böbrek, dalak, bağırsak, plasenta hücrelerinde ve osteoblastların plazma membranlarında bulunur. Total alkalın fosfataz osteoid oluşumu ve mineralizasyonda görev alır ve kemik döngüsünde en çok kullanılan mediatörlerden biridir (Singer ve Eyre, 2008).

Kemik alkalın fosfataz bir diğer kemik formasyon medyatörüdür. Serumdaki alkalın fosfatazın yarısı kemikten gelir (Calvo ve ark., 1996). Alkalın fosfataz farklı tip

hücrelerden kaynak almasına rağmen karbonhidrat içeriklerine göre farklılaşırlar. Araştırmacılar kemik alkalin fosfataz için spesifik kitler geliştirmişlerdir (Seibel, 2005).

Osteoblastlar kemik matriksi üretiminden sorumludur. Kümeler halinde kemik yüzeyi boyunca bulunurlar. Mezenşimal kök hücrelerden farklılaşırlar (Bianco ve ark., 2001). Matriks üretim işlemi bittikten sonra %15'i matriks içinde hapsolür ve osteosite dönüşürler. Osteoblastlar çeşitli büyüme faktörlerinin üretiminde görev alırlar ve PTHrP, tiroid, östrojen, androjen ve vitamin D gibi çeşitli hormon reseptörleri içerirler (Hadjidakis ve Androulakis II, 2006).

Osteoblast ve odontoblastlar tarafından sentezlenen osteokalsin, hidroksiapatite bağlanır ve kemik matriksinde depolanır. Osteokalsinin insulin fonksiyonu ve metabolizmasında rol oynadığı rapor edilmiştir (Lee ve ark., 2007).

Prokollojen tip 1 propeptidlerin kandaki miktarları ölçülerek sentezlenen kollajen miktarı yansıtılmış olur (Singer ve Eyre, 2008).

Osteoklastlar kemiğin şekillendirilmesinden ve kemik kalsiyumunu yöneterek normal serum kalsiyum seviyesini ayarlayan çok çekirdekli hücrelerdir. Hemotopoetik hücrelerden köken alırlar. Howship lakünleri içerisinde yer alırlar. Esas olarak kemik rezorpsiyonunda görev alırlar (Glorieux ve ark., 2000). Osteoklastlar kemiği matriks ve hidroksiapatit kristallerini asidifiye ederek ve proteolizis ile rezorbe eder (Hadjidakis ve Androulakis II, 2006).

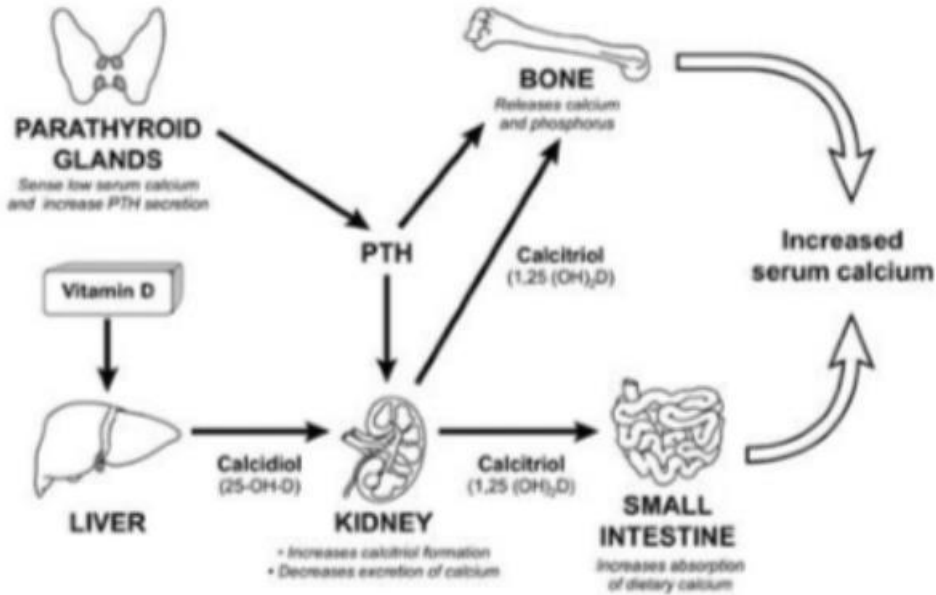
Kemik yapım medyatörlerinin yanı sıra kemik rezorpsiyon medyatörleri de de serum veya idrardan ölçülür. Hidroksiprolin, kollajen çapraz bağları, serum tartrate dirençli asit fosfataz (TRAP), serum cathepsin K, receptor activator of nuclear factor kapa (RANK) ve RANK ligand (RANKL) ölçülen medyatörlerdir (Singer ve Eyre, 2008).

Kollajen formunu yansıtan bir aminoasit olan hidrosiprolinin idrardaki miktarı kemik rezorpsiyonunda kullanılan en eski testtir ancak spesifitesi azdır. Kollajen çapraz bağları olan pridinolin ve deoksidridinolin kemik rezorpsiyonunda idrarda bakılan mediyatörlerdir (Calvo ve ark., 1996).

2.2.2.4. D Vitamini ve Kemik Metabolizması

Plazma kalsiyum ve fosfor düzeyinin normal sınırlarda olması kemik mineralizasyonu için gereklidir. Vitamin D plazma kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu normal sınırlar içerisinde tutmada rol oynar (Deluca, 2004). Aktif D vitamininin temel görevi PTH ile vücudun kalsiyum-fosfor dengesini korumaktır. Bunu da intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak gerçekleştirirler (Vieth, 1999).

Vücutta kalsiyum dengesi bağırsaklar tarafından fosfor dengesi ise böbrekler tarafından düzenlenir. Osteoblast ve osteoklast düzenlerinin farklılaşmasında rol oynayan D vitamini, 25(OH)D düzeyinin normal seviyede olduğu durumlarda kemiklerin mineralize olmalarını sağlar. Bağırsaklardan emilen kalsiyum miktarı yeterli ise 1,25(OH)₂D düzeyi de normal seviyesinin korur. Böylece bu aktif hormon sayesinde bağırsaklardan kalsiyum-fosfor emilimi sağlanırken bir taraftan da kemik mineralizasyonu devam eder. 25(OH)D normal seviyenin altına düşerse bağırsaklardan kalsiyum emilimi yetersiz olacağı için PTH düzeyi artar. Artan PTH etkisiyle 1- alfa hidroksilaz enzimi aktive olur ve 1,25(OH)₂D seviyesi artar (Holick, 1999).



Şekil 4. Vitamin D'nin kemik metabolizmasındaki etkileri (Suda ve ark., 2002)

Yetersiz mineralizasyon durumunda kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu süreci sonucunda çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi gibi rahatsızlıklar meydana gelir (Joiner ve ark., 2000; Deluca, 2004).

Kalsiyum ve fosfor, kemik mineralizasyonu sırasında hidroksiapatit kristalleri yapımında rol oynar. Bundan dolayı fosfor yetersizliği durumunda kemik mineralizasyonu bozulmaktadır. Ancak bu durumda kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu gerçekleşmemektedir. Yapılan çalışmalarda yetersiz kalsiyum alımı sonucu oluşan eksik kalsiyum seviyesinin 25(OH)D düzeyi normal çocuklarda riketse neden olduğu ve bu bulguların sadece yeterli kalsiyum alımı ile düzelmesi rikets gelişimi için D vitamini yetersizliğinin şart olmadığı gösterilmiştir (Thacer ve ark., 1999).

Serum 25(OH)D seviyesinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan veya emilen kalsiyum miktarının yeterli olması durumunda vücut fizyolojik açısından ideal durumdadır. Aksi takdirde artan PTH ve serum 1,25(OH)D seviyeleri nedeniyle kemik turnover artmakta ve bu durum kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir (Eriksen ve Glerup., 2002; El-Hajj ve ark., 2001).

25(OH)D düzey düşüklüğü beraberinde PTH salınımında artma, kemik yapım ve yıkım hızında artma, osteoporoz, osteomalazi gibi patolojik durumlara yol açar (McGrath ve ark., 2001).

Hereditör vitamin D dirençli rikets (HVDRR), VDR DNA bağlayıcı alanın çinko parmaklarındaki mutasyonlar hedef gen indiksyon eksikliğine bağlı olarak oluşur (Haussler ve ark., 1998). VDR leri çıkartılmış fareler rikets, hipokalsemi, hipofosfatemi, serumda artmış 1,25(OH)D₃ ve hiperparatiroidizmi içeren HVDRR'li hastalarla benzer fenotiplere sahiptir (Yoshizawa ve ark., 1997). Bu bulgular vitamin D eksikliğinin ve HVDRR'nin anormal kemik mineralizasyonu ile ilişkisini göstermiştir (Amano ve ark., 2009). VDR'den yoksun fareler normal iskelet gelişim gösterir ve rikets fenotipleri serum ve fosfat seviyesinin normal hale getirilmesiyle düzeltilir (Amling ve ark., 1999).

Membrana bağlı bir sitokin olan RANKL osteoklast prekürsörlerden eksprese olur ve osteoklast farklılaşmasını uyarır (Yasuda ve ark., 1998). Vdr baskılanmış

farelerde RANKL ekspresyonunun azaldığı ve osteoklastogenezisin geciktiği rapor edilmiştir (Masuyama ve ark., 2006).

1,25(OH)2D3 etkisiyle VDR aktivasyonu, osteokalsin ve osteopontin gibi kemik remodele edici proteinleri aktive ederek osteoblastları regüle eder ve RANKL'ı düzenler (Kitazawa ve Kitazawa, 2002).

Kemik remodeling işlemi eski kemiğin yeni kemikle yer değiştirdiği yaşam boyu süren bir döngüdür. Bu döngüde çocukluk ve yetişkinlik döneminde kemiklerde büyüme meydana gelmektedir (Frost, 1965)

2.2.2.5. D Vitamininin Diğer Dokulara Etkisi

Yapılan çalışmalarda D vitamininin birçok kanser türü, kardiovasküler, otoimmün ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu gösterilmiştir. Organizmanın enfeksiyöz ajanlara ve çevresel tehlike sinyallerine efektif olarak cevabında doğal immünite önemli rol oynamaktadır (Schauber ve Richard, 2008). Antimikrobiyal peptidler doğal immün cevabın vazgeçilmez bir parçasıdır. Katelisidin, α ve β defensin doğal immün sistemde önemli rolü olan antibakteriyel ve antiviral peptitlerdir. D vitamini antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu arttırarak enfeksiyonlara karşı savunmaya katkıda bulunur (Lang ve ark., 2013). D vitamini eksikliğinin ağır akut alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) için risk faktörü olduğu yapılan çalışmada gösterilmiştir (Wayse ve ark., 2004).

D vitamini yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en çok incelendiği hastalıklardan olan tüberkülozdur. D vitamininin makrofaj fagositozunu arttırdığı ve antimikrobiyal peptid katelisidinin üretimini arttırarak tüberküloz basilini öldürdüğü gösterilmiştir (Bergman ve ark., 2012).

Düşük plazma 25(OH)D konsantrasyonu ile myokard enfeksiyonları arasında bağlantı olduğu yapılan çalışmada gösterilmiştir (Scragg ve ark., 1990). 25(OH)D düzeyi 15ng/ml altında olan bireylerde kardiovasküler hastalıklara daha fazla yatkın oldukları bildirilmiştir (Wang ve ark., 2008). Başka bir çalışmada 20ng/ml altında olan serum 25(OH)D düzeyinin kardiovasküler mortaliteye sebep olabileceği belirtilmiştir (Dobnig ve ark., 2008).

Tanaka ve ark., (1982) yaptıkları çalışmada hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve terminal farklılaşmanın induksiyonu ile karakterize 1,25(OH)2D3'e VDR yanıtı görülen malign hücreler tespit edilmiştir. Bu çalışma vitamin D'nin kanser tedavisinde potansiyel rolünü ilk olarak ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada D vitamini ve kalsiyum alımının postmenapozal kadınlarda kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (Lappe ve ark., 2007). Yapılan bir klinik çalışmada ise D vitamini takviyesinin C-reaktif proteinin ve IL-6 serum düzeyini azalttığı gösterilmiştir (Van den Berghe ve ark., 2003).

D vitaminin antienflamatuar, immunomodulator özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine etkileri vardır. Bu nedenle düşük D vitamini seviyeleri kanserler, otoimmün hastalıklar, yüksek tansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıklarla ilişkilidir (Holick, 2004; Lappe ve ark., 2007, Giovannucci ve ark., 2006).

D vitaminin antienflamatuar mekanizması prostoglandin sentezi ve biyolojik işlevinin inhibisyonu ile başlar. MAP kinaz fosfataz 5 ekspresyonunun induksiyonu, p38 stress kinaz aktivasyonunun inhibisyonu ve IL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimi ile seyrederek. Daha sonra insulin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 ekspresyonunun upregülasyonu gerçekleşir. IL-8 gibi proenflamatuar sitokinlerin sentezinin azalmasıyla sonuçlanan nuclear factor kB sinyalinin inhibisyonu gerçekleşir. Hipoksi induklenebilir faktör 1 gibi proanjiogenik faktörlerin ekspresyonu üzerine baskılayıcı etkileri aracılığıyla tumor anjiogenezinin inhibisyonu ve MMP 9'un ekspresyonunun azalması gerçekleşir. Son olarak da invazyon ve metastazın inhibisyonunu sağlayan E-cadherin ekspresyonunun artışı gerçekleşir (Krishnan ve Feldman, 2011).

2.2.3. D vitamini ve Periodontal Hastalıklar

D vitamini eksikliği ile periodontal hastalıklar gibi artmış enfeksiyöz hastalıklar arasında ilişki kurulabilir (Taguchi ve ark., 2004; Zitterman, 2003). Multifaktöriyel hastalıklar olan periodontal hastalıklar ve osteoporozun genetik polimorfizmler, hormonal ve beslenmeye bağlı benzer etiyolojik faktörlere bağlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Jabbar ve ark., 2011; Johnson ve ark., 2002; Sun ve ark., 2002). Sistemik kemik mineral yoğunluğuyla alveoler kemik yoğunluğu ve diş kayıpları

arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Hildebolt, 1997; Geurs ve ark., 2003; Taguchi ve ark., 2004; Jeffcoat 2005).

D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin periodontal hastalıklar üzerine yararlarıyla ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Önceki yapılan çalışmalarda D vitamini desteği ile alveoler kemik rezorpsiyonunun ve diş kayıplarının azaldığı rapor edilse de periodontal hastalık evrelerinin direkt olarak ölçülememesi sonuçların eleştirilere açık olmasına sebep olmuştur (Wical ve ark., 1974; Baxter, 1984). Sonraki çalışmalarda periodontal hastalık ve D vitamini ve kalsiyum desteği arasında önemli ilişkiler gösterilmiştir (Nishida ve ark., 2000; Dietrich ve ark., 2004). Çene kemiklerindeki artmış mineral yoğunluğuyla azalmış alveoler kemik rezorpsiyonu yapılan D vitamini takviyeleri ile sağlanmıştır (Hildebolt ve ark., 2004; Miley ve ark., 2009).

Başka bir çalışmada günlük 800-1000 IU'den yüksek vitamin D ve kalsiyum desteğinin periodontal hastalık şiddetini azaltabileceği gösterilmiştir. Kemik ve kalsiyum homeostazında rolü olan D vitaminin ayrıca antienflamatuar etki gösterdiği bunun da makrofajlardan salınan molekül ve sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ettiği ve güçlü bir antibiyotik etki gösterdiği bildirilmiştir (Walters, 1992; Liu ve ark., 2006; White, 2008). D vitaminin periodontal hastalıkları önlemede hem kemik metabolizmasına direkt etkileri vardır hem de periodontopatojenler üzerinde antibiyotik etkisiyle enflamatuar mediyatörleri inhibe edip periodontal yıkımı önleme etkileri vardır (Cochran, 2008).

2.2.4. D Vitamini Seviyesinin Tespit Edilmesi

Yarı ömrü yaklaşık 3 hafta olan 25(OH)D, vitamin D'nin yeterli veya eksik olduğunun tespit edilmesinde kullanılan tek vitamin D ürünüdür (Holick, 2006a). 25(OH)D ürünü D vitaminin oral ve güneş ışınlarıyla alınan toplam miktarını gösterir (Holick, 2006a).

D vitaminin biyolojik olarak aktif formu 1,25(OH)D'dir. Yarı ömrü 4-6 saat olan 1,25(OH)D'nin dolaşımdaki seviyesi 25(OH)'den 400 kat az olması sebebiyle vitamin D seviyesinin ideal olarak ölçülmesi için 1,25(OH)D uygun değildir (Holick, 2009).

Vitamin D eksikliği olan bireylerde bağırsaklardaki kalsiyum emiliminde azalma olur. Bu sinyal paratiroid bezlerde kalsiyum sensörleri tarafından hatırlanır ve paratiroid hormon (PTH) salınımı artar (Brown ve ark., 1993). Böbreklerdeki kalsiyumun tübüler rezorbsiyonunu arttıran PTH, kemiklerden kalsiyum geçişini artırır ve 1,25(OH)D'nin böbreklerdeki üretimini arttırmakla kalsiyum metabolizmasını düzenler (Holick, 2006; Bouillon, 2001). Sonuç olarak D vitamini eksikliği olan hastada PTH artışı normal veya 1,25(OH)D artışıyla sonuçlanır bu da 1,25(OH)D'nin ölçümlerde kullanılmaması gerektiğinin kanıtıdır (Bouillon, 2001; Holick ve Garabedian, 2006).

D vitamini eksikliği tanımlamasında birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada 25(OH)D düzeyleri 11-25 ng/ml olan sağlıklı erişkinlerde 8 hafta süresince 50.000 IU vitamin D verilmesini takiben 25(OH)D düzeylerinin ortalamadan %100 arttığı, PTH düzeylerinin ise 25(OH)D 11-15 ng/ml olanlarda %55, 16-19 ng/ml olanlarda ise %35 arttığı saptanmıştır. Buna rağmen 20 ng/ml'den fazla olan bireylerde değişiklik tespit edilmemiştir (Malaban ve ark., 1998).

Başka bir çalışmada 25(OH)D düzeyi ortalama 20ng/ml olan kadınların intestinal kalsiyum emilim etkinliği ölçülmüş ve takriben 25(OH)D3 tedavisi uygulanmıştır. 25(OH)D düzeyi ortalama 32 ng/ml olduğunda intestinal kalsiyum emiliminin %45-65 oranında arttığı belirlenmiştir (Heaney ve ark., 2003).

Chapu ve ark. (1997) yeterli 25(OH)D seviyesini belirlemek için PTH seviyelerini incelemişlerdir. PTH seviyesinin 25(OH)D düzeyinin 30 ve 40 ng/ml arasındaki değerlerden sonra zirve yaptığını belirtmişlerdir. Benzer sonuçlar Thomas ve ark. (1998) ve Holick (2005) tarafından da bulunmuştur.

Bu çalışmalar ve bilgiler ışığında 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21-29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den fazla ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den fazla ise D vitaminin intoksikasyonu olarak isimlendirilir (Holick, 2007).

2.2.5. D Vitamini Eksikliğinde Görülen Belirti ve Bulgular

'D vitamini eksikliği' tanımı D vitamini seviyesinin çok düşük olduğu saptanan hastalar için kullanılır. D vitamini eksikliği için risk faktörleri; term dışı doğumlar, koyu cilt, güneş ışığından yeterince faydalanmama, şişmanlık, beslenme bozukluğu, yaşlılık, granülatoz hastalıklar, tümör nedenli osteomalaziler, rikets gibi genetik hastalıklar, karaciğer yetmezliği, hiperfosfatemisi ve nefrotik sendrom gibi hastalıklar, glukokortikoidler ve antikonvulzan ilaçlar söylenebilir (Javorsky ve ark., 2006; Öngen ve ark., 2008).

Etnik ve genetik nedenler; D vitamini metabolizmasındaki ve fizyolojisindeki farklılıklar, değişik popülasyonların D vitamini ihtiyaçlarını farklı kılmaktadır.

Yaş: Yaş arttıkça ciltteki D vitamini prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır. Bu da cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır.

Cilt pigmentasyonu; Melanin, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınlarını absorbe ederek epidermal provitamin D3 ile UVB fotonları için yarışır. UVB fotonlarını etkin olarak emer, prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır. Zenciler gibi koyu renk cilde sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda cildin D vitamini sentezleme yeteneği azdır (Norman, 1998).

Güneş koruyucular: cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte ciltteki D vitamini sentezini de etkilemektedir. Cilt koruyucu faktör 8 içeren güneş koruyucular D vitamininin ciltteki sentezini % 95 oranında azaltırken, cilt koruyucu faktör 15 içerenler % 99 azaltır (Holick, 1994).

Mevsimler, enlem ve günün bazı saatleri: Mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki D vitamini sentezini etkiler. Oblik açıyla daha az fotonlar dünyaya ulaşır. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem oblik açığı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemlerde, kış aylarında dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla D vitamini sentezi vardır. Aynı şekilde sabah erken saatlerde ve öğleden sonra oblik açı nedeniyle yazın bile D vitamini üretimi azdır. Saat 10.00-15.00 arası ciltte D vitamini sentezi için yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatlerdir (Norman, 1998).

Dışarıda geçirilen süre; D vitamini düzeyini belirleyen temel faktör cildin UVB ışınlarına maruz kalma sıklığı ve süresidir. Yeterli D vitamini sentezi için saat 10.00 ile 15.00 arasında 5-30 dakika (mevsim, enlem, günün belli saatleri ve cilt pigmentasyonuna bağlı olarak) güneş maruziyeti önerilmektedir (Holick, 1994).

Giyim: Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki D vitamini sentezini azaltır (Wactawski-Wende ve ark., 2006).

Obesite: Artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından D vitamini eksikliği gelişebilir ya da sedanter yaşam şekli evde geçirilen sürenin artmasına bağlı olarak daha az güneş ışığına maruz kalmaya neden olur (Hypponen ve Power, 2007).

Besinlerle yetersiz D vitamini alınması: Bazı besinlerde doğal olarak D vitamini bulunmakla beraber (somon, uskumru, ringa balığı, balık yağı, sakatat, yumurta sarısı) bazı besinler de D vitamini ile desteklenmiştir. Amerika'da süt, bazı meyve suları, ekmek, yoğurt ve peynir D vitamini açısından zenginleştirilmiştir (Holick, 2009).

Avrupa Birliğinde UVB güneş ışığına maruz kalma düzeyine göre önerilen D vitamini miktarı 0-10 µg/gün'dür. İngiltere'de diyetle önerilen D vitamini miktarı 4-65 yaş için 10 µg/gün olup bu doz özellikle D vitamini eksikliği için risk grubu olanlara örneğin sınırlı güneş maruziyeti olanlara önerilmektedir (Lamberg-Allardt, 2006).

Erişkinlerde vitamin D eksikliği sonucu iskelet sisteminde ağrı ve proksimal kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan osteomalazi görülebilir. Bu durumda serum vitamin D, kalsiyum ve fosfor seviyesi düşük, alkalen fosfataz ve PTH düzeyi genellikle yüksektir. Yapılan radyografik incelemelerde azalmış kemik yoğunluğu ve yalancı kırıklar izlenebilir. Kemik biopsisi ile mineralizasyon azlığı gözükülebilir (Javorsky ve ark., 2006).

Vitamin D eksikliği sonucu çocuklarda ise hipokalsemik tetani, kraniyotabes, kuş göğsü, kifoskolyoz, tibiya eğrilik ve diş erüpsiyonunda gecikme gibi klinik bulgular izlenebilir. D vitamini eksikliği sonucu süt çocukluğu döneminde rikets gelişimi her çocukta farklı sürelerde izlenebilir ve klinik bulgular ortaya çıkabilir (Joiner ve ark., 2000).

Büyüme plağının gelişiminin bozulmasına, mineralizasyon eksikliğine ve osteoporotik hormonların etkisiyle kemik sağlamlığının azalmasına, serum ve hücre içi kalsiyum ve fosfor düzeyindeki değişimlere bağlı olarak D vitamini eksikliğinin bulguları değişebilir. D vitamini eksikliği sonucu bazı hastalarda hipokalsemik nöbet gelişirken bazı hastalarda da psödohipoparatiroidiyi anımsatan hipokalsemi ile birlikte hiperfosfatemi izlenebilir (Felner ve ark., 2001).

Yapılan çalışmada belirti vermeyen D vitamini eksikliğinin çocuklarda yaygın ve ciddi bir sorun olduğu sonucuna varılmıştır (Hatun ve ark., 2005). Çocukluk ve ergenlik döneminde genellikle klinik bulgu vermeyen D vitamini eksikliğinin radyolojik olarak tipik bulgularına el bileği ve diz grafilerinde rastalanabilir ancak ergenlerde bu bulgulara rastlamak daha nadir izlenir. Bun nedenle rikets bulgularını araştırmak için DEXA ile kemik mineral yoğunluğunun femur boynu ve bel bölgesinden ölçümü yapılır. Bunun yanı sıra esas olarak serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, PTH ve 25(OH)D ölçümleri yapılmalıdır (Filner ve ark., 2001; Ward ve ark., 2007).

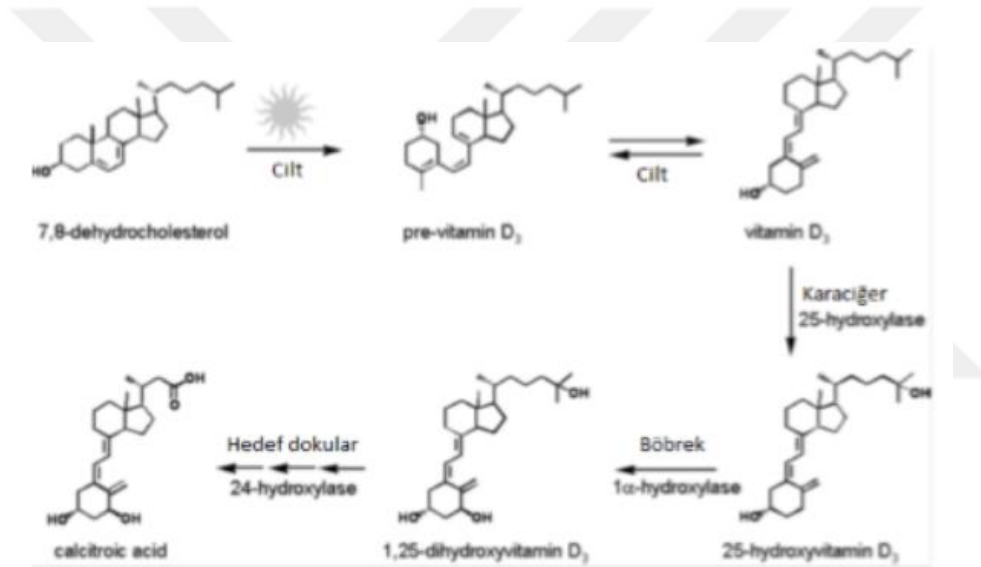
2.2.6. D Vitamini Kaynakları

Ulusal Osteoporoz Kuruluşu (NOF) 50 yaşından genç yetişkinler için günlük 1000 mg kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini alınması gerektiği, 50 yaş üstü yetişkinler için ise günlük 1200 mg kalsiyum ve günlük 800-1000 IU D vitamini alınması gerektiğini bildirmiştir.

Somon, uskumru, sardalya gibi yağlı balıklar D vitamini açısından zengin besinlerdir. Günümüzde süt, portakal suyu, diğer meyve ürünleri ve tahıl ürünlerine D vitamini takviyeleri yapılmaktadır. Kemik sağlığı açısından önemli olan morina karaciğer yağının çok iyi bir vitamin D kaynağı olduğu bilinmektedir (Bell ve ark., 1985; Holick, 2004; Tangpricha ve ark., 2003).

D vitamini ihtiyacının %90'dan fazlasını güneş ışığına maruz kalarak alınır (Holick, 1994; Holick, 2003; Holick, 2004). Derinin oldukça yüksek bir D vitamini üretme kapasitesi vardır. Deriye güneş ışığı çarpması ile UVB 290-315 nm'lik enerjisi ile dermis ve epidermiste 7-dehidrokolesterol aracılığı ile absorbe olur (Holick, 2003).

Bu absorpsiyon rijit steroid yapısını previtamin D olarak bilinen daha esnek bir molekülün yapımına neden olur. İki formda bulunan previtamin D3 termodinamik olarak daha az avantajlı olan cis, cis formu vitamin D3'e dönüşür. Previtamin D3 heksan veya etanol gibi izotropik organik solusyonlarda 37 derece birkaç günde vitamin D3'e dönüşmektedir. Previtamin D'ün vitamin D3'e termal olarak uyarılmış izomerizasyonunu artırırken 7-dehidrokolesterol plazma membranında trigliseritlerin polar baş grubu ve yağlı asit hidrokarbon zinciri içerisinde birleştirilir. Güneş ışığı temasında 7-dehidrokolesterol hızlıca vitamin D3'e izomerize olan cis, cis konformerine çevrilir. Vitamin D3 dermal kapiller yatağın vitamin D bağlayıcı proteine bağlandığı ekstrasellüler boşluğa plazma membranından dışarıya doğru boşaltılır (Holick, 2008).



Şekil 5. Vitamin D metabolizması (Batmaz, 2014)

Genç erişkinlerde 1 MED (minimal erythemal dose) UVB ışına maruz kalarak yatarak bronzlaşma sonrası vitamin D3 konsantrasyonu ölçümü ile oral yoldan vitamin D2 alımı karşılaştırıldığında; 1 MED UVB ışınının 10000-20000 IU D vitamini alımıyla eşdeğer oranda kanda D vitamini konsantrasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Holick, 2002; Holick, 2003; Holick, 2004). 1 MED yaklaşık olarak 10-50 kat 200, 400, 600 IU önerilen alım miktarına eşittir. Bu nedenle minimum suberitemal doz sıklıkla vücudun D vitamini ihtiyacı için yeterli olmaktadır Holick, 2002; Holick, 2003; Holick, 2004).

Deriden üretilen D vitamini türevi için güneşin en tepede olduğu vakitler önemlidir. Kış ayları boyunca Ekim'den Mart'a kadar 35 derece enlemin yukarısında yaşayan bireylerde vitamin D üretimi oldukça düşüktür. Kapalı işyerlerinde çalışan bireyler, sürekli arabada seyahat etme ve güneş koruyucular kullanma gibi farklı yaşam ve çalışma koşulları vitamin D üretiminin azalmasına sebep olmaktadır (Holick, 2008; Van der Velden ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalarda %20'sinin doğrudan güneş ışığına maruz kalmasıyla ya da bronzlaşmanın kandaki 25(OH)D3 artışına neden olduğu gösterilmiştir (Reid ve ark., 1985; Chuck ve ark., 2001). Ekvatora yakın bölgelerde yaşayan bireylerin ortalama 25(OH)D kan seviyeleri 40-60 ng/ml civarındadır. Bu bireylerin derileri uygun D vitamini üretecek ve melanoma gibi ölüme yol açabilecek deri kanseri türlerinden bireyleri koruyacak şekilde dizayn edilmiştir (Garland ve Garland, 1990).

2.3. Antimikrobiyel Peptitler

Antimikrobiyel aktivite, 19. yüzyılın sonlarında, kan, lökosit ve limpatik dokularda tanımlanmıştır. 1920 ve 1950 yılları arasında ise, birçok antimikrobiyel bileşen bu dokulardan izole edilmiştir. Bu izolatlar, Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler için ayırt edicilik göstermektedir (Brodgen, 2005). Farklı sınıftaki birçok antibiyotiğe karşı bakteriyel direnç, klinik problemlerin temelini oluşturmaktadır. Bu sebeple, in vivo ortamda aktif, hızlı çalışan, geniş spektrumlu, bakteriyel dirence sebep olmayan ve sınırlı yan etkilere sahip yeni antibiyotikler araştırılmaktadır. Doğal antimikrobiyel peptidlerin sentetik türevleri yeni antibiyotik araştırmaları için önem teşkil etmektedir (Brodgen ve ark., 2003).

Antimikrobiyel peptidler, çoğunlukla, küçük katyonik polipeptidlerdir ve mikroorganizmaların gelişimini inhibe etme kapasitesine göre sınıflandırılırlar. Doğal immunité efektörleri olan antimikrobiyel peptidler birçok bakteri, mantar ve virus türlerini inhibe etme yeteneğindedirler (Braff ve ark., 2005). Antimikrobiyel peptidlerin büyük bir çoğunluğu evcil hayvanlarda bulunur (Brodgen ve ark., 2003).

Tablo 1. Antimikrobiyel peptitlerin görevleri (De Smet, 2005)

Antimikrobiyel etki spektrumu
Gr (-) bakteriler
Gr (+) bakteriler
Parazitler
Mantarlar
Virusler
Görev aldığı işlevler
İnflamasyon
Yara iyileşmesi
Antikanser etki
Homeostaz
Kemotaksis
Adezyon molekülleri ve sitokin salınımı
Histamin salınımı
Apoptozis
Proteazlar ve inhibitörleri arasındaki dengenin sağlanması

Nükleik asit sekanslama çalışmalarında, farklı türde 800'den fazla antimikrobiyel peptid tanımlanmıştır. Tanımlanmış antimikrobiyel peptitlerin birçoğu, vertebrasızların çeşitli doku ve hücrelerinde, bitkilerde, hayvanlardaki sitokin, kemokin ve nöropeptidlerde sentezlenmektedir (Brodgen, 2005).

Oral kavite, zengin mikrobiyal içeriğe sahip olmasına karşın bu dokularda meydana gelen abrazyon, diş çekimleri ve yaralanma gibi travmatik durumlar ve periodontal hastalıklar enfeksiyona neden olurlar. Bu durum, konağın sahip olduğu etkin savunma gücü ile açıklanmaktadır. AMP' ler konak savunma mekanizmasının ilk hattını oluşturmaktadır. Katyonik ve amfipatik moleküler yapıya sahip olan AMP'ler sahip oldukları antimikrobiyal özellikleri sayesinde epitel yüzeylerini korumakta ve konak savunma mekanizmasının düzenlenmesinde rol almaktadırlar (Locht ve Simonet, 2012). Yapısal olarak, birçok farklı gruba ayrılan oral epitel hücreleri, nötrofiller ve tükürük bezleri tarafından salgılanabilen AMP' ler; bakterileri, mantarları ve protozoayı içerisine alan geniş spektrumda antimikrobiyal aktivite gösterirler (Wang ve ark., 2009). Bakterilere karşı birçok öldürme mekanizmasına sahip olan AMP' ler, bakteriyel nükleik asitlere etkili olmalarının yanı sıra en yaygın hedefin sitoplazmik membran olduğu belirtilmektedir (Locht ve Simonet, 2012).

2.3.1. Antimikrobiyel Peptid Çeşitleri

Çeşitli molekül yapılarına sahip olan antimikrobiyal peptitler, bu yapılardaki aminoasit kompozisyonlarına gruplara ayrılırlar (Brodgen, 2005) . Birçok antimikrobiyel peptid, katyonik yüklü bölgeler ile ayrı hidrofobik yapıları barındıran moleküllerdir. Aminoasit dizisi, boyut ve yapısal özelliklerine göre çeşitlilik gösteren antimikrobiyal peptitleri memelilerde yapısal özelliklerine göre de katelisidinler, defensinler, histatinler ve granülizinler olarak sınıflandırmak mümkündür (Bals, 2000).

Anyonik antimikrobiyal peptitleri, antimikrobiyel peptidlerin bir alt grubudur. İnsan akciğerlerinde, bronkoalveoler lavaj sıvılarında, solunum yolu epitel hücrelerinde bulunurlar (Brodgen, 2005; Wiliams ve ark., 2002) .

Yaygın olarak evcil hayvanlarda bulunan katyonik antimikrobiyel peptidler, türler arasındaki kompozisyonları, yapıları ve dağılımları bakımından çeşitlilik gösterirler. Katyonik antimikrobiyel peptidler, üç sınıfa ayrılmıştır. Bunlar, prolin bakımından zengin lineer peptidler, helikal peptidler ve β tabakası ile sistein içeren peptidlerdir (Brodgen ve ark., 2003).

Doğal bağışık yanıtın temel bileşenleri olan katyonik antimikrobiyel peptidler yapısal özelliklerine göre farklı kategorilerde sınıflandırılır. Bu kategoriler, a-heliks formundaki lineer, suda çözünen peptidler ve zengin prolin içeren lineer peptidler olarak adlandırılmaktadır (Tzeng ve ark., 2005).

Lineer katyonik a-helikal peptidler, böceklerde ve insan mevcuttur. Böceklerde sekproin A ve insanlarda iki adet lösin ve 37 adet aminoasit içeren (LL-37) peptidlerini içerir (Brodgen, 2005). Bu peptidler, 20-40 amino asit yapısı ile sistein içermeyen, lineer ve helikal yapıda olup, ortasında bir kıvrımı olan peptidlerdir. A-helikal yapıya sahip olan peptidler, suda çözünürler ve bakteriyel hücre membranından geçebilirler (Brodgen ve ark., 2003).

Sistein içermeyen zengin prolin içeren lineer peptidler, geniş sargı formunda yapıdadırlar ve 40-80 amino asit içeren bir yapıya sahiptirler. Bu gruptaki peptidler prolin, arjinin ve glisin bakımından zengindir. Baktenezinler, profeninler ve indolisidinlerden oluşmaktadır. Diğer bir alt grup ise, anyonik ve katyonik peptidlerin 360 adet üyesinden oluşur. Sistein, disülfid bağları ile P tabakası içerir (Brodgen, 2005; Brodgen ve ark., 2003).

Antimikrobiyal peptit yapılarında bulunan pozitif yüklü amino asitlerin birçoğu bir tarafta konumlanmıştır. Bu moleküllerin karşısında ise hidrofobik yapılar bulunur (Izadpanah ve ark., 2005).

2.3.1.1. Katelisinidinler

Antimikrobiyal peptitlerin yeni bir grubunu oluşturan katelisinidinler, insanların ve hayvanların epitel dokuları ile miyeloid hücrelerden identifiye edilmişlerdir (Koczulla ve ark., 2003). Katelisinidinler, konak savunmasının başlangıç safhasında önemli rol oynarlar. İnfeksiyöz değişim ve epitelyal yaralanma sonucu katelisinidin üretimi oluşur. *Shigella dysenteriae* gibi belli bazı bakteriyel patojenlerin virulans mekanizmalarıyla katelisinidin üretimi baskılanabilir (Palfy ve ark., 2009).

İnsan katelin molekülü, sistein proteinaz inhibitörü işlevini görür. Katelin molekülünün, Escherichia coli ve methisilin dirençli Staphylococcus aureus patojenlerine karşı antimikrobiyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Zaiou ve ark., 2003).

Pozitif yüke sahip olan katelisinler, defensinlerden farklı olarak disülfid bağ içermezler. İnsanlarda bulunan tek katelisin türevidir olan LL-37; nötrofil, lenfosit, makrofaj ve epitel hücreleri tarafından salgılanır. LL-37, tükürük ve dışı oluğu sıvısında da yer alır (Murakami ve ark., 2002; Puklo ve ark., 2008) . Gram(-) bakterilerin sahip olduğu LPS' e bağlanarak bakteri aktivitesini inhibe etme özelliği bulunan LL-37' nin, Candida albicans' ın sahip olduğu plazma membranının ayrışmasına ve ATP salınımına da neden olduğu ortaya konulmuştur (Den Hertog ve ark., 2005).

2.3.1.1.1. LL-37

Vitamin D'nin antimikrobiyal fonksiyonlarından sorumlu olan peptid hCAP-18 nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, keratinositlerde bulunur. hCAP-18 gen promotör bölgesi VDRE içerir, kalsitriol çeşitli hücre dizelerinde bunun ekspresyonunu artırır. hCAP-18, LL-37 peptidini oluşturmak için proteinaz 3 tarafından parçalanır. İki lörden başlayarak 37 amino asit dizisine sahiptir ve LL-37 olarak adlandırılır. Bu peptid, 4.5 kDa ağırlığındadır. Fizyolojik pH'ta, pozitif bir net yüke sahiptir.

İnsan katelisinin hCAP18 geni, kromozom 3 'te yer alan 1963 baz çifti içeren bir kompakt genidir ve dört eksondan oluşur. Eksonlar 1 sinyal sekansı ve katelin etki alanı için kod 3 iken, antimikrobiyal peptid için ekson 4 kodlar (Gudmundsson ve ark., 1996).

Katelisinin grubuna ait olan hCAP-18/LL-37 insanlarda tanımlanmış tek katelisinidir ve nötrofiller, monositler, mast hücreleri ve epitel hücreleri tarafından sentezlenir. Bu hücrelerde depolanır ve proteinaz 3 gibi ekstraselüler enzimler tarafından kırılarak LL-37 ve katelin kısımları oluşur. LL-37 amfipatik, α -sarmal peptittir, hem planktonik ve hem de biyofilmler içerisinde kalan bakterilere, HIV gibi

virüslere ve mantarlara karşı etkindir, lipopolisakkaritler (LPS) ve lipoteikoik asidi (LTA) nötröler eder. Mikroorganizmalar da LL-37 nin ifade edilmesini düzenlemektedir (Morimoto M ve ark., 1991). Sinüs epitel hücre kültüründe hem gram pozitif ve hem de gram negatif bakterilerin ürünlerinin LL-37 nin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Murakami T ve ark., 1991).

Barsakta bakteri mikroflorasının ürettiği burirat LL-37 nin üretimini arttırmaktadır. LL-37, patojenleri ortadan kaldırarak enfeksiyonlara karşı savunma önemli rol oynamaktadır. Ayrıca IL-37, bir seri hücreler ile kemokin üretimini, sitokinleri kemoaktran ile immune efektör hücreleri ve meşensiyel kök hücreleri düzenleyerek doğal ve adaptif bağışıklığa katılır ve vitamin D ile birlikte otofaji düzenleyerek anjiyogenez ve yara iyileşmesini uyarır (Leung ve ark., 2011).

LL-37 sadece bakterileri öldürmekle kalmaz aynı zamanda bakteri enfeksiyonlarında nötrofil apoptozunu baskılar. Nötrofil apoptozunun engellenmesiyle yaşam ömürleri artar ve bakteri istilası sırasında savunmaya yardımcı olurlar (Gilliet M ve ark., 2008). Diyabet hastalarında genellikle ayaklarının alt kısımlarında, biyofilm tabakası oluşturabilecek bakteri jenerasyonları tarafından enfekte edilen ülserleşmiş yaralar oluşur. Bu biyofilm tabakasının giderilmesi hastalarda yaraların iyileştirilmesinde önemli olmaktadır. Yapılan çalışmalar AMP'lerin biyofilm oluşmasını engelleme potansiyeli olduğunu göstermiştir (Nell ve ark., 2004).

İnsan katesidinin LL-37 peptidinin pek çok gram pozitif ve gram negatif patojenlere karşı antimikrobiyal etki gösterdiği ve biyofilm oluşumunu engellediği ve yara iyileştirme özelliği olduğu gösterilmiştir. Topikal olarak uygulandığında biyofilm oluşumunu engelleme ve yara iyileştirmesi özelliklerinin birleşimi, LL-37'yi çoklu mikroorganizmalar tarafından enfekte olmuş yaraların iyileştirilmesinde oldukça etkin hale getirmiştir (Sperandio ve ark., 2008).

2.3.2.1. Defensinler

β -katmansal yapıdan meydana gelen sisteinden zengin katyonik moleküller olan defensinler, antimikrobiyel peptidlerin geniş bir grubunu oluşturur. Defensinler de keratinosit ve mukozal epitelyal hücrelerde bulunurlar. Defensinler, 6 ile 8 sistein molekülü içeren disülfid köprülerine sahiptir.

Disülfid bağlarının dizisi, defensinler içerisinde α -defensin ve β -defensin olarak ayrılmasında rol oynar (Diamond ve ark., 2001). İnsanda, sadece alfa ve beta defensinler bulunmaktadır (Izadpanah ve ark., 2005). Beta-defensinler, alfa-defensin eşleri ile benzer, 3 disülfid köprüsü ile bağlanmış, 6 sistein molekülü içeren yapılardır (Liu ve ark., 2002; Valore ve ark., 1998).

29-35 amino asit yapıları içeren alfa defensinler, aminoasit yapıları arasında karakteristik 1-6., 2-4., 3-5. sistein molekülü arasında disülfid köprüleri içermektedirler. İnsanlarda bulunan nötrofil peptidleri, tümör nekrozis faktör- a, interlökin-1 hücreleri, S. aureus tarafından aktive edilir. İnsanlarda bulunan nötrofil peptidleri, konakçının patojene karşı doğal immun yanıtta rol oynarlar. Buna ilave olarak patojenin bazı özelliklerini de değiştirirler. a-defensinler, özellikle adenoviruslara karşı güçlü antiviral aktivite sergilerler (Izadpanah ve ark., 2005; Smet ve ark., 2005).

Katyonik antimikrobiyal peptid sınıfında olan α -defensin' ler 6 ayrı grupta incelenirler. Bunlar arasında HNP-1 (DEFA 1 kaynaklı 65-94 amino asit) ve HNP-3 (DEFA 3 kaynaklı 65-94 amino asit) yalnızca N-terminal yapısındaki farklılıkları nedeniyle birbirlerinden ayrılmalarına karşın, HNP-2' nin N-terminal yapısına sahip olmadığı bilinmektedir. HNP-4 ise, diğer genlerde bulunmayan 83-baz segment içeren DEFA 4 gen yapısının bir ürünüdür. Defensin-5 ve Defensin-6 ise temel olarak Paneth hücrelerinde bulunurlar (Quayle ve ark., 1998).

Olgun defensinler yapısal olarak üçlü disülfid köprüye sahiptir ve yoğun olarak nötrofil tarafından salınırlar (Goebel ve ark., 2000) (120). Diğer AMP' lere benzer şekilde gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı geniş antibakteriyel etkiye sahip

olan HNP' ler, dişeti oluğu sıvısında ve tükürükte tanımlanmışlardır (Lehrer ve ark., 1993). Bu peptidler, bakteri membranına penetre olmak suretiyle bakteriyel membran geçirgenliğinde artışa neden olur. Bu süreçte, membran lipidleri ile HNP arasındaki iyonik dengenin defensin aktivitesinde rol almasının yanısıra, HNP' lerin en fazla etkiyi negatif yüklü fosfodiasterazlara karşı gösterdikleri bilinmektedir (Fujii ve ark., 1993; Ganz, 2003).

2.3.2.1.2. Beta- defensinler (hBD'ler)

Oral epitel hücreleri, akciğer ve nazal epitel, böbrek, pankreas, uterus ve göz hücreleri tarafından salgılanan hBD' ler üçlü disülfid bağ yapısına sahip katyonik peptidler olarak tanımlanırlar (Abiko ve ark., 2007). Dişeti oluğu sıvısı ve tükürükte yer alan hBD' ler, sistein yapılarındaki farklılık nedeniyle α -defensin' lerden ayırt edilirler (Diamond ve ark., 2001).

Beta defensinlerin işlevleri şunlardır:

- Bakteri, fungus, klamidy, zarflı virüslere karşı antimikrobiyel etki
- T hafıza hücreleri, immatür dendritik hücreler ve nötrofillerin kemotaksisi
- İmmatür dendritik hücrelerin maturasyonu
- Mast hücre kemotaksisi ve degranulasyonu

β -defensinlerde üç disülfür köprüsü 1-5, 2-4, 3-6 sisteinler arasındadır. β -defensinlerin peptid büyüklükleri 36-42 aa arasında değişmektedir. İnsanlarda şimdiye kadar 1'den 6'ya kadar numaralandırılmış 6 adet β -defensin belirlenmiştir. İlk insan β -defensini, hemofiltrattan elde edilmiştir (Bensch ve ark., 1995) (128). Bunlardan insan β -defensin 1 solunum ve idrar yollarındaki epitelyal hücrelerden ekspresse edilmiştir. BD-2 ilk olarak psöriyatik lezyonlardan izole edilmiş olup, daha sonra idrar yolları, gastrointestinal kanal, solunum yolları epitelyal hücrelerinde ve deride varlığı tespit edilmiştir. BD-3 en katyonik defensindir. Bazı epitelyal yüzeylerden ekspresse edilmiştir. Tükürük ve servikovajinal sıvılarda yüksek konsantrasyonda bulunur. BD-4

testis, mide ve uterusda bulunurken, BD-5 ve BD-6 spesifik olarak epididimlerde bulunmaktadır (Guaní-Guerra ve ark., 2010).

β -defensin-1 sürekli sentez edilmesine rağmen BD-2, BD-3 ve BD-4'ün sentezleri indüklenebilir özelliktedir. Örneğin epitelyal hücre kültürlerinde BD-2'nin ekspresyonu interlökin IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , interferon (IFN) - γ , Gram pozitif ve negatif bakteriler, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, lipopolisakkarit (LPS) ve lipoarabinomannan (LAM) ile artmaktadır (Guaní-Guerra ve ark., 2010).

β -defensin-2 ekspresyonu bazı bakteri ürünlerinin toll-like reseptör (TLR) 2 veya 4 ile etkileşmesi sonucu artmaktadır. Son yapılan çalışmalarda mukozal yüzeylerde IL-17 ve IL-22 tarafından BD-2'nin ekspresyonunun kontrol edildiği gösterilmiştir (Guaní-Guerra ve ark., 2010).

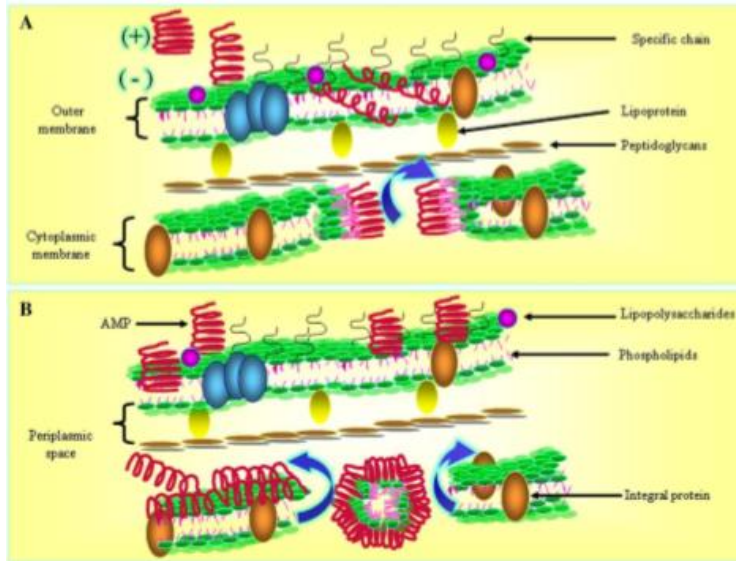
Defensinler, monosit, T-lenfosit ve dendritik hücreler gibi farklı hücre tiplerinde kemoatraktant özellikleri vardır. BD-2, kemokin reseptör (CCR) -6 'ya direk bağlanmak suretiyle hem T hücrelerinin hemde immatür dendritik hücrelerin matürasyonunu ve kemotaksisini indükler. Mast hücrelerinde ise pertusis toksinine sensitif olan ve fosfolipaz C bağımlı yol ile G proteini ilişkili olan bir reseptöre bağlanarak migrasyon ve degranülasyonu indüklemektedir. Diğer taraftan BD'ler başlıca keratinositlerde olmak üzere birçok kemokin ve sitokinlerin üretimini indükler (Guaní-Guerra ve ark., 2010).

β -defensin-2'nin antimikrobik aktiviteleri diğer antimikrobik peptitlerde olduğu gibi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ama genel olarak kabul edilen mekanizma şudur ki, katyonik olan BD'ler bakteriyal membran üzerinde bulunan fosfolipidlerin negatif yüklü olan baş gruplarıyla elektrostatik etkileşime girerler. Bunlar Gram negatif bakterilerde lipopolisakkaritler (LPS), Gram pozitiflerde polisakkaritler ve lipoteikoik asit (LTA) ve her iki tip bakterilerin iç membranında bulunan fosfolipitlerdir. Bu etkileşimde bakterinin parçalanmasına neden olur (Yoshio ve ark., 2004).

Defensinler bakterisidal etkilerini μM düzeyde gösterirler (41). Bu etkileri ortamda fizyolojik konsantrasyondaki tuz (150 mM NaCl) varlığında azalmaktadır. Bu nedenle defensinlerin in vivo antimikrobiyal etkileri iyon yoğunluğunun düşük olduğu fagosit vakuelleri ile deri ve mukozal epitel yüzeylerinde gerçekleşmektedir (Froy, 2005).

Birkaç etki mekanizması öne sürülmüş ise de, bunlardan en çok kabul edilenler "Barrel-Stave model" ve "Carpet model" mekanizmalarıdır.

Barrel stave modele göre; antimikrobiyal peptidler hücre membranına yapışıp, membranın hidrofobik bölgesinde por oluşturarak sitoplazmik materyalin kaybına ve buna bağlı olarak hücrenin ölümüne yol açar. Carpet modelde ise; antimikrobiyal peptidler hücre membranının dış yüzeyindeki fosfolipid tabakaya yapışıp, hidrofobik alan vasıtasıyla lipid tabakasının ayrılmasına neden olurlar ve bu yol ile de hücrenin ölümüne neden olurlar (Guaní-Guerra ve ark., 2010).



Şekil 6. Defensinlerin etki mekanizması (Guaní-Guerra ve ark., 2010)

Gram negatif ve pozitif bakteriler, mantarlar ve virüslere karşı etkilidirler. İnvitro olarak BD-2'nin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Eshericia coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*'e karşı antifungal aktivite gösterir. Yapılan invitro

çalışmalarda *Mycobacterium tuberculosis* ile insan alveolar makrofajlarının enfekte olması halinde BD-2 ekspresyonunun indüklendiği gösterilmiştir. Bu da insanlarda pulmoner tüberküloz patogeneğinde BD-2'nin rolünün olabileceğini destekleyen bir çalışmadır (Guaní-Guerra ve ark., 2010).

β -defensinlerin viral enfeksiyonları baskılayıcı özellikleri vardır. Bu etkilerini farklı yollarla gösterebilmektedirler. Örneğin, viral zarfı parçalayarak, viral glikoprotein ve respötörlerle etkileşerek hücre içine virüsün girişini inhibe etmek suretiyle ve de viral replikasyon için gerekli olan hücre sinyal yollarını etkileyerek antiviral aktivite göstermektedirler (Guaní-Guerra ve ark., 2010).

β -defensinler birçok enfeksiyöz ajanı öldürdüğünden ve immuniteyi düzenleyici etkilerinden dolayı tedavide kullanılmalarına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu proteinlerin sentezini stimüle eden moleküllerin topikal veya sistemik yolla verilmesi, güvenilir ve ucuz bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca gen tedavi yöntemleride bu konuda uygulanmıştır (Guaní-Guerra ve ark., 2010).

2.3.3. Antimikrobiyel Peptid Aksiyon Mekanizmaları

Defensin ve katelisidinlerin genel aktivasyon mekanizmaları, katyonik yük içeren peptitin patojenin dış yüzeyine elektrostatik bağlanması ile başlar. Sonrasında ise sitoplazmik membrana gömülerek hücre içine doğru nüfuz eder (Smet ve ark., 2005).

Mikroorganizmaların inhibe edilmesi, antimikrobiyel peptidlerin yapıları ve katyonik yükleri ile ilişkilidir. Katyonik peptid yükleri, bakteri, virus, mantar ve protozoaların lipid membran yüzeylerindeki anyonik komponentler ile antimikrobiyel peptidlerin birbirine tutunmasına hizmet eder (Izadpanah ve ark., 2005). Bazı bakterilerin antimikrobiyal peptitlerin hücre membranındaki etkilerine karşı özel savunma mekanizmaları geliştirmeleri sonucu oluşan direnç mekanizmaları antimikrobiyal peptitlerin bakterisidal etkilerinin azaltır. Ancak antimikrobiyal peptitlere karşı geliştirilen bu direnç mekanizmaları birçok antibiyotiğe karşı

kazanılmış hızlı direnç mekanizmaları ile farklılıklar göstermektedir (Groisman ve ark., 1992; Peschel ve ark., 2001).

Bakterilerin, antimikrobiyel peptidlere karşı geliştirdikleri savunma mekanizması, bakterinin negatif hücre membran yükünü azaltması ile pozitif yüklü antimikrobiyel peptidlerin bakteri hücre membranına daha az bağlanması ile tahribat etkisinin azalması şeklinde açıklanabilir.

Deri patojenleri olan *S. aureus* ve *S. pyogenes* bakterileri antimikrobiyal peptidlere karşı direnç gelişimlerini tamamlamıştır (Izadpanah ve ark., 2005). Antimikrobiyel peptidlerin mikroorganizma inhibisyonu sırasında oluşturduğu por formasyonu üç farklı yolla şekillenir (Brogden, 2005).

Peptitler negatif yükleri sayesinde delme yöntemi ile por oluştururlar. Daha sonra membrana tutunarak lipid odaklı çift tabakalı hücre membranından suda çözünen peptit bölgeleri bir araya gelerek geçerler. Halı modeli por yapısının oluşturulmasında, antimikrobiyel peptidler, bir halı gibi tüm çift tabakalı lipid hücre membranının yüzeyine yayılarak, membranı keserler. Çember modelinde ise, delme modelinde olduğu gibi hücre membranına tutunurlar ancak bu modelde farklı olarak peptidler, tek tabakalı lipid membranı bükerek bir por yapısı meydana getirirler (Brogden, 2005; Palffy ve ark., 2009).

2.3.4. Antimikrobiyel Peptitlerin Periodontal Hastalıktaki Rolü

Konak savunmasının önemli elemanlarından birisi olan AMP' lerin periodontal hastalık gelişiminde etkin rol oynadığı düşünülmektedir. Periodontitis ile ilişkilendirilmiş bazı genetik hastalıklar, bakterilere karşı konak direncinin azalması ile sonuçlanan AMP salınımindaki değişim ile karakterizedir. Genellikle ileri derecede periodontitis ile birlikte seyreden Morbus Kostman sendromu, normalin altında AMP seviyelerinin gözlemlendiği konjenital nötropeni hastalığıdır (Hart ve Atkinson, 2007; Pütsep ve ark., 2002). Bu hastalığa sahip bireyler, nötrofillerinde bulunması gereken LL-37' den yoksun olmakla birlikte düşük seviyede HNP-1 barındırırlar. Hastanın

granülosit - koloni uyarıcı faktör ile tedavi edilmesi sonucunda, normal nötrofil seviyelerine ulaşılabilir. Ancak LL-37 eksikliği telafi edilememekte ve periodontal hastalığın ilerleyişi sürebilmektedir (Carlsson ve ark., 2006; Pütsep ve ark., 2002). Buna karşın, LL-37 ve nötrofil eksikliğinin her ikisinin birden tedavi edilebildiği vakalarda dişeti problemlerinin önüne geçilebildiği ortaya koyulmuştur (Gorr, 2009).

Farklı periodontal hastalıklarda farklı antimikrobiyal peptidlerin varlığı da söz konusu olabilir. Nitekim, Vardar-Şengül ve ark. (Garlet ve ark., 2006) farklı periodontal hastalığa sahip bireylerin dişeti dokularında BD-1 ve BD-2'nin varlığını inceledikleri araştırmalarında, BD-1 ekspresyonunun kronik periodontitis hastalarında, BD-2 ekspresyonunun ise agresif periodontitis hastalarında yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.

Doğal bağışıklık sistemi enfeksiyöz ajanlara karşı ön hat koruma sağlar. Bakteriyel LPS'nin TLR tarafından tanınması, bakteriyel ve viral enfeksiyonları engelleyebilen ve yara iyileşmesini hızlandırabilen antimikrobiyal peptidlerin sentezlenmesine neden olur. Antimikrobik peptidler, birçok kistik fibroz hastasında uzun süreli enfeksiyon ve ölümden sorumlu ajan olan *Pseudomonas aeruginosa* gibi antibiyotik dirençli patojenlere karşı terapötik potansiyelleri nedeniyle yoğun ilgi görmüştür.

D vitamini sınırlı diyet kaynaklarından ve ciltte 7-dehidrokolesterol üzerindeki UVB ışığının etkisiyle elde edilir. Koruyucu bir bariyer ve çevresel sensör görevi gören cildin homeostatik sisteminin bir ürünüdür. Başlangıçta kalsiyum homeostazında rol oluşturduğunu belirtirken, 1,25 (OH) 2D3 de bir bağışıklık sistemi modülatörü olduğu ortaya çıkmıştır (Lin ve White, 2004; Slominski ve Wortsman, 2000).

1,25 (OH)2D3 TLR koreseptör CD14 ekspresyonunu indüklemektedir (Kelsey ve ark., 1990; Lin ve ark., 2002). 1,25 (OH) 2D3 sinyalleri, bağışıklık sisteminin epitel dokularında ve hücrelerinde yaygın olarak ifade edilen transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla sinyal verir. Ligand bağlanması, ilgili retinoid X reseptörleri ile VDR

heterodimerizasyonunu ve DNA'nın, konsensus PuG (G / T) TCA motiflerinin doğrudan yinelemelerinden oluşan kognat vitamin D cevap elementlerine (VDRE) bağlandığını indüklemektedir.

Vitamin D₃, 1,25-dihidroksivitamin D₃ hormonal formu, bir bağışıklık sistemi modülatörü olup TLR koreseptör CD14'ün ekspresyonunu indükler. 1,25(OH)₂D₃, D vitamini yanıt elementleri olarak adlandırılan spesifik DNA sekanslarını tanıyan bir ligand uyarımlı transkripsiyon faktörü olan D vitamini reseptörü aracılığıyla sinyaller verir.

Yapılan çalışmalarda, 1,25 (OH) 2D₃'ün, doğuştan gelen antimikrobiyal bağışıklık yanıtlarının direkt düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid (kamp) ve human beta defensin 2 genlerinin destekleyicileri 1,25 (OH) 2D₃'e bağlı gen ekspresyonuna aracılık eden D vitamini yanıt elementlerini içerir.

1,25 (OH) 2D₃, izole insan keratinositlerinde, monositlerde ve nötrofillerde ve insan hücre çizgilerinde antimikrobiyal peptid gen ekspresyonunu indükler ve LPS ile birlikte 1,25 (OH) 2D₃, nötrofillerde sinirsel olarak uyarımı uyarır. Dahası, 1,25 (OH) 2D₃, Pseudomonas aeruginosa da dahil olmak üzere patojenlere karşı antimikrobiyal proteinlerin ve salgı mikrobunun artmasına neden olur. Dolayısıyla 1,25(OH)₂D₃ fırsatçı enfeksiyonların tedavisinde antimikrobik peptid gen ifadesini doğrudan düzenler (Wang ve ark., 2004).

3. MATERYAL VE METOT

Vitamin D seviyesinin periodontal dokular üzerindeki etkisinin araştırıldığı bu tez çalışması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine diş eti hastalığı nedeni ile başvuran hastalar dahil edilerek yapıldı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22/12/2016 tarihinde OMÜ KAEK 2016/389 karar no ile yazılı onay alındı. Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırmanın amacı ve içeriği hakkında detaylı bilgi verilerek gönüllü olarak araştırmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş gönüllü onay formu imzalandı.

3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 25-35 yaş arası olması
- Sistemik olarak sağlıklı olması
- Düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanmaması
- Son bir aydır antibiyotik kullanmamış olması
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olması
- Sigara kullanmamış olması şartlarını sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 25 yaşın altında olanlar
- 35 yaşın üstünde olanlar
- Gönüllü olur onayı vermeyenler
- Sistemik hastalığı olanlar
- Düzenli olarak ilaç kullananlar
- Son bir ay içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullananlar
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görenler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

3.3. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilecek hastaların periodontal muayenesi hastalarda bir standart oluşturmak amacıyla tek bir klinisyen tarafından tamamlandı. Periodontal hastalığın teşhisi aşamasında mevcut olan tüm dişler değerlendirilerek hastaların klinik ve radyografik muayenesi yapıldı. Periodontal değerlendirme kapsamında; ağızdaki plak oluşumu ve birikim derecesini ölçmek için Silness-Löe plak indeksi (Pİ), dişeti enflamasyonunu değerlendirmek için Löe-Silness gingival indeksi (Gİ), sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümü yapıldı, radyolojik muayene ile kemik yıkımları belirlendi.

Pİ (Silness-Löe): Periodontal sonda dişeti kenarına yakın bölgede diş yüzeyine paralel olacak şekilde gezdirildi ve elde edilen verilere göre řu şekilde skorlandı:

0-Gingival alanda plak yok

1-Gözle fark edilmeyen ancak sonda sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı

2-Dişeti bölgesinde inceden orta kalınlığa kadar plak kaplıdır, çıplak gözle izlenebilen plak varlığı

3-Yumuşak eklenti fazladır ve plağın sulkusu doldurur.

Gİ (Löe-Silness): Periodontal sonda dişin uzun aksına dik olmak kaydıyla yerleştirilip dişeti kenarına temas ettirilerek gezdirildi, kanama ve dişeti yüzey özelliklerine göre skora řu şekilde yapıldı:

0-Normal dişeti

1-Renkte hafif değişiklik, hafif ödem, sonda ile temasta kanama olabilir

2-Eritem, ödem, parlaklık, sonda ile temasta kanama var

3-Belirgin eritem ve ödem, spontan kanamaya eğilim

SCD: Patolojik periodontal cep oluşumu ölçmek için klinikte rutin olarak kullanılan periodontal sond dişeti içinde dişin uzun aksına paralel olarak itilip ilk direnç görülen yerde durularak dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülür. Her dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, distobukkal, meziolingual, distolingual, midbukkal, midlingual) milimetrik olarak Williams sondu ile ölçüm yapılır.

KAS: Mine-sement sınırından sondalanabilir cep tabanına kadar olan mesafe tüm dişlerin altı yüzeyinden (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere) SCD belirlenmesi ile aynı yöntem kullanılarak ölçüldü.

Radyolojik Muayene: Muayene günü klinik muayene ve periodontal parametrelerin elde edilmesinin yanı sıra tüm bireylerden standart şartlarda panoramik radyograflar çekilerek alveoler kemik değerlendirmeleri yapıldı, kemik yıkımları radyografik olarak teşhis edildi. Normalde mine-sement birleşiminin 1.5-2 milimetre apikalinde seyreden alveoler kret seviyesi periodontitis şartlarında daha apikal seviyelerdedir.

Klinik inceleme ve radyografik değerlendirme sonucu, gingivitis ve kronik periodontitis teşhisi konan bireyler vitamin D seviyelerine göre gruplara ayrıldı. Gİ, Pİ, SCD ve KAS değerleri William's Sondası kullanılarak kaydedildi. Tüm klinik parametreler her dişin altı bölgesinden (mesio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mesio-lingual, mid-lingual, disto-lingual) alınarak değerlendirildi. Pİ, Gİ, SCD ve KAS ortalamaları için önce her bir dişin altı yüzeyinden elde edilen değerler toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin ortalaması belirlendi. Daha sonra bu değerler toplanıp ortalamaları alınarak her bireyin tüm ağız Pİ, Gİ, SCD ve KAS ortalama değerleri elde edildi.

Bütün klinik parametreler, herhangi bir kalitatif ve/veya kantitatif DOS değişimi ihtimallerini elimine etmek için DOS örneği alınmadan 1 gün önce belirlendi.

3.4. Çalışma Grupları

Çalışmaya 25-35 yaş arası vitamin D eksikliği olan plağa bağlı gingivitis ve kronik periodontitis bireyler olacak şekilde 80 hasta dahil edildi ve 4 çalışma grubu oluşturuldu.

Grup 1: Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar (n:20)

Grup 2: Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar (n:20)

Grup 3: Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar (n:20)

Grup 4: Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar (n:20)

3.5. DOS Örneklerinin Toplanması

DOS örneği alınmadan önce diş dişeti kenarına dokunmadan supragingival plak steril bir scaler yardımı uzaklaştırıldı. Diş pamuk rulo tamponlar ve tükürük emici ile izole edilip steril spanç ile kurutuldu. DOS'un toplanmasında boyutları ve emiciliği standart olan 2x14 mm ebatlarındaki kağıt şeritler (Periopaper, Proflow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanıldı. Özel kağıt şeritler dişeti oluğu ağızına yerleştirilip 30 saniye bekletildi. Bu işlem sırasında tükürük ya da kan ile kontamine olan kağıt şeritler değerlendirmeye dahil edilmedi. Kağıt şeritlere toplanan sıvının hacimsel analizi önceden kalibre edilmiş olan hacim ölçüm aracı (Peritron® 8000; Pro Flow Inc., Amityville, NY, USA) yardımıyla µl olarak hemen ölçüldü. Kağıt şeritler steril ependorf tüplere yerleştirildi ve EnzymeLinked ImmunoSorbent Assay (ELISA) testi ile hBD-2 ve LL-37 analizi yapılana kadar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda -80°C'de saklandı.



Şekil 7. Bireylerden DOS örneklerinin toplanması

3.6. Kağıt Şeritlerden DOS İzolasyonu

Tüm DOS örneklerinin toplanmasını takiben biyokimyasal değerlendirme öncesinde DOS kağıt şeritlerden izole edildi.

1. Fosfatla tamponlanmış salin (PBS) asit ve tuzu ile pH 7'de hazırlandı ve içerisine %2 olacak şekilde sığır serum albümini kondu. 1 gram sığır serum albümini kap içerisine konularak üzerine toplam hacim 50 ml (mililitre) olacak şekilde PBS eklendi. Çözelti çabuk köpükleşebileceği için PBS yavaş bir şekilde eklendi ve çok fazla çalkalamadan karıştırılarak homojenize edildi. Sığır serum albümini eklenmiş PBS karışımı bozulma ihtimaline karşı 3 gün içerisinde kullanıldı.

2. 100 µl (mikrolitre) PBS+sığır serum albumini yerleştirilebileceği küçük ependorf tüpü içerisine (0.5 ml'lik) turuncu kısımdan tutularak periopaper yerleştirildi.

3. İçerisinde periopaper bulunan küçük ependorf tüpü içine 100 µl PBS+sığır serum albümini bulunan çözelti konuldu ve +4°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Bu şekilde alınan DOS'un periopaperden ayrışması sağlandı.

4. Küçük ependorf tüpünün ağzı kapalı şekilde ters çevrilip sıvının kapak kısmında toplanması sağlandı.

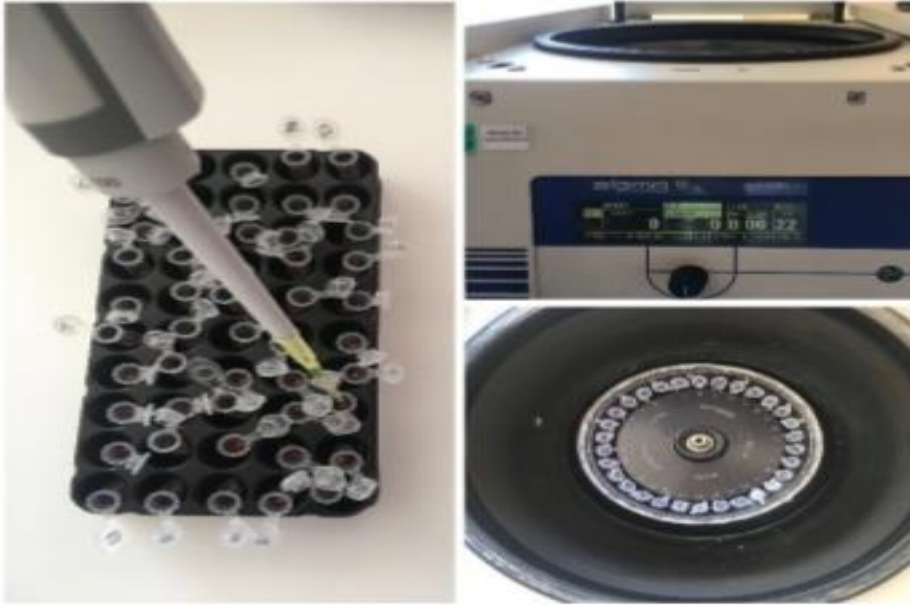
5. Tüp bu şekilde iken bir dikiş iğnesinin ucu ısıtılarak ependorf tüpünün tabanı delindi ve kapak kısmı kesilen daha büyük bir ependorf tüpü içerisine (1.5 ml'lik) düz bir

şekilde (küçük ependorf tüpünün tabanı büyük ependorf tüpünün tabanına değecek şekilde) yerleştirildi.

6. Tüpler bu şekilde iç içe konularak mikrosantrifüj tüpü içerisine yerleştirilip +40C, 10000 g (santrifüj alanı)' de 15 dakika santrifüje edildi. Bu uygulama ile ayrışan DOS büyük ependorf tüpüne alınmış oldu.

7. Büyük ependorf tüpünde toplanan sıvı enjektör yardımı ile alınarak başka bir büyük ependorf tüpü içerisine yerleştirilip kapağı kapatıldı. Bu şekilde toplanan örnek miktarı 100 µl idi. 200 µl sıvı elde edilebilmesi için işlem uygulanan kağıt şerit tekrar yeni bir küçük ependorf içerisine alınarak 2. basamaktan itibaren işlemler tekrar edildi. Bu işlem sonunda tekrardan 100 µl sıvı elde edilip ilk işlem sonucunda elde edilen sıvıya eklendi.

8. İşlemler sonunda elde edilen sıvı ELISA tespiti yapılana kadar saklandı.



Şekil 8. Kağıt şeritlerden DOS izolasyonu sırasında santrifüj cihazının kullanımı

3.7. Dişeti Dokusu Örneklerinin Elde Edilmesi

Dişeti doku örnekleri çalışmaya katılan tüm bireylerden alınan anamnez, aydınlatılmış onam ve periodontal indeks kayıtları ardından elde edildi. Kronik periodontitisli hastalarda lokal anestezi altında uygulanan tam kalınlık flap operasyonu sırasında sulkuler, internal bevel ve interproksimal insizyonlar ile ayrılan iltihabi dokular örnek olarak alındı.

Gingivitisli bireylerde ise anamnez, aydınlatılmış onam ve periodontal indeks kayıtlarından sonra, protetik amaçlı kron yükseltme operasyonları veya ortodontik nedenle çekim endikasyonu konulan dişlerden, lokal anestezi altında, sulkuler, internal bevel ve interproksimal insizyonlar ile ayrılan dişeti doku örnekleri elde edildi.

Dokudaki antimikrobiyal peptid seviyelerinde değişiklik oluşmasını engellemek için dişeti doku örnekleri alınmadan önce herhangi bir periodontal tedavi uygulanmadı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin gerekli periodontal tedavileri doku örnekleri alındıktan sonra tamamlandı.

3.8. Biyokimyasal Değerlendirme

Dişeti oluğu sıvısı örnekleri 10000 xg de 10 dakika santrifuj edildi ve elde edilen süpernatantlar çalışma için ayrıldı. Örnekler vorteks yardımıyla iyice karıştırıldı. Örnekler çalışma gününe kadar için -80 °C de saklandı. Daha sonra diş eti dokuları alındı ve uygun fosfat tampon solusyonu (PBS,10mM, pH 7.2) içinde homojenize edildi. Doku örnekleri +4°C’de 220V da 1 dk boyunca sonikasyona (Fisher, Sonic Dismembrator ; Mosel 300) tabi tutulduktan sonra -80 °C’ de buzdolabında saklandı. Çalışma gününde oda ısısına getirilen homojenatlar +4°C’de 14000 rpm.de 5 dk. santrifuj edildi ve elde edilen süpernatantlar biyokimyasal analizler için kullanıldı.

Doku homojenatlarında her bir numunenin protein miktarı Lowry metodu ile tesbit edildi, biyokimyasal değerler mg.protein başına verildi. Lowry metodu, alkali şartlar

altında peptid nitrojenlerin bakır(II) iyonları ile reaksiyonu ve aromatik aminoasitlerin bakır katalizli oksidasyonu ile ortama eklenen Folin-Ciocalteu fosfomolibdrik fosfotungstikasit reaktifinin heteropolimolibden mavisine indirgenmesi esasına dayanmaktadır (Lowry ve ark., 1951).

3.8.1. Human Anti-bacterial protein LL-37 Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı LL-37 konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human LL-37 ELISA kit (Sun-Red Bio Company, Cat No. 201-12-2198, Shanghai, China) ile double-antibody sandwich method enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25°C) bekletildi.



Şekil 9. Çalışmada kullanılan ELİSA LL-37 kitleri

Human LL-37 standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart ($S_1-4\text{ ng/mL}$, $S_2-8\text{ ng/mL}$, $S_3-16\text{ ng/mL}$, $S_4-32\text{ ng/mL}$, ve $S_5-64\text{ ng/mL}$) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında herhangi bir şey eklenmedi. Standartlara örnekler ile aynı prosedür uygulandı. Her bir kuyucuğa $50\mu\text{L}$

standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten 40 µL + 10 µL LL-37-antikoru pipetlendi. Daha sonra standartlar ve örneklere 50 µL Streptavidin-Horse Radish Peroksidaz eklenerek 37⁰ C' de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 350 µL yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B ilave edilerek 37⁰ C' de 10 dk. inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 µL stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda TECAN marka Micro plate reader kullanılarak 450 nm. dalga boyunda absorbanlar okundu.

Numune Human LL-37 konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/mL olarak ifade edildi. Ortalama inter-assay CV <% 11, intra-assay CV ise <%9 idi. Yüksek konsantrasyonlu örnekler iki kez çalışılarak doğrulandı.

3.8.2.Human β defensin 2 (HBD2) Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

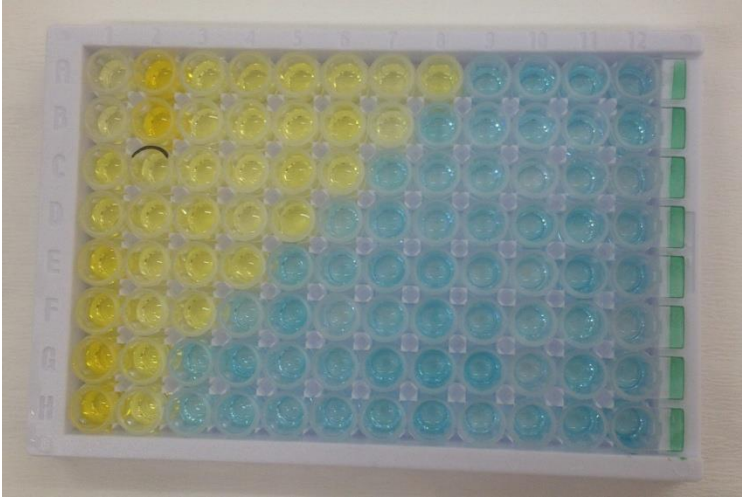
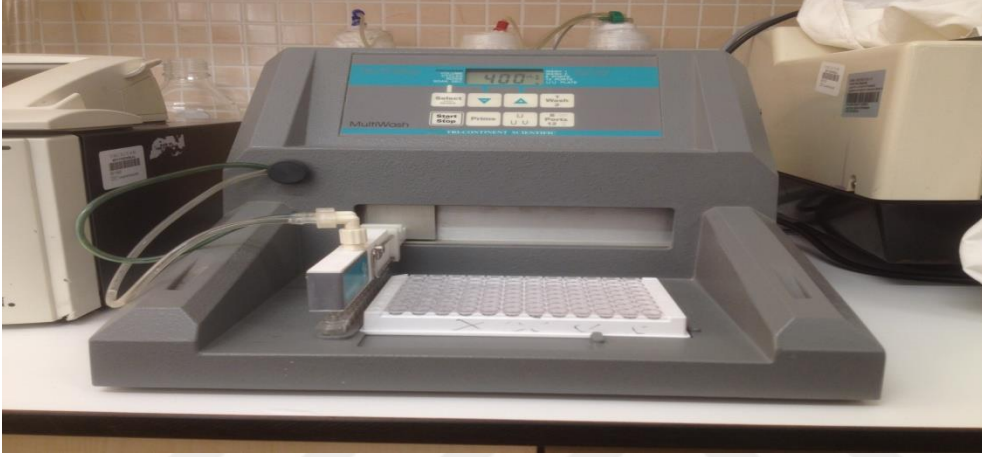
Dişeti oluğu sıvısı HBD2 konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human HBD2 ELISA kit (Sun-Red Bio Company, Cat No. 201-12-1937, Shanghai, China) ile double-antibody sandwich method enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25⁰ C) bekletildi.



Şekil 10. Çalışmada kullanılan ELİSA hBD-2 kitleri

Human HBD2 standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart (S_1 -0.4 ng/mL, S_2 -0.8 ng/mL, S_3 -1.6 ng/mL, S_4 -3.2 ng/mL ve S_5 -6.4 ng/mL) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında herhangi bir şey eklenmedi. Standartlara örnekler ile aynı prosedürü uygulandı. Her bir kuyucuğa 50µL standart (S_1 - S_5) pipetlendi ve her bir örnekten 40 µL + 10 µL HBD2-antikoru pipetlendi. Daha sonra standartlar ve örneklere 50 µL Streptavidin-Horse Radish Peroksidaz eklenerek 37⁰ C' de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 350 µL yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B ilave edilerek 37⁰ C' de 10 dk. inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 µL stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon

durduruldu. Çalışma sonunda TECAN marka Micro plate reader kullanılarak 450 nm. dalga boyunda absorbanlar okundu.



Şekil 11. Yıkama ve microplate okuma cihazı

Numune Human HBD2 konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/mL olarak ifade edildi. Sensitivity 0.005 ng/mL, assay range: 0.1-10 ng/mL idi. Yüksek konsantrasyonlu örnekler iki kez çalışılarak doğrulandı.

3.9. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin gruplara göre karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testlerinden varyansların homejenliği durumunda Tukey HSD ve varyansların homojen olmadığı durumlarda ise Tamhane's T2 testi kullanıldı. Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Normal dağılıma uyan verilerin sunumu aritmetik ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerin sunumu ise ortanca (min-mak) şeklinde yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

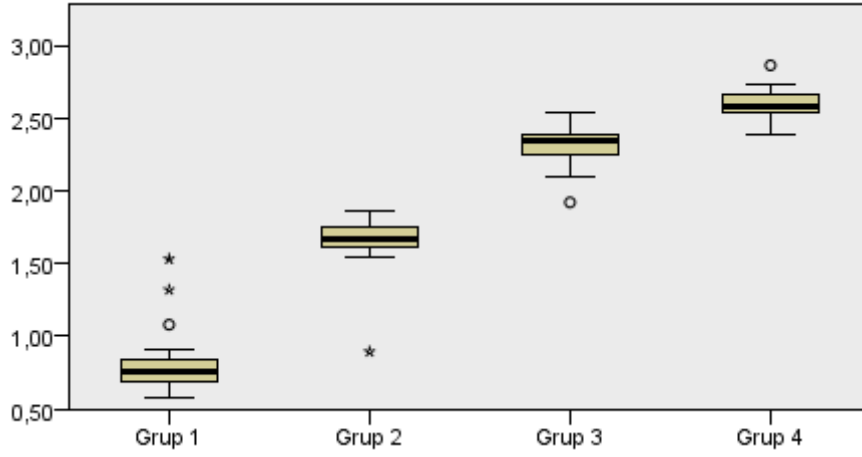
Çalışmamız dört grupta toplanmış 80 hasta üzerinden elde edilen toplam 80 DOS örneği ve 60 dişeti doku örneği üzerinde yapılmıştır.

Tablo 2. DOS-β defensin II(ng/mL) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortanca (min-mak)
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	0,76 (0,58 - 1,53)a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	1,67 (0,9 - 1,87)b
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	2,34 (1,92 - 2,54)c
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	2,58 (2,39 - 2,86)c
Test İstatistiği	$\chi^2 = 72,919$
P	<0,001

χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Gruplara göre DOS-β defensin II(ng/mL) ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastaların ortanca değerleri arasında fark yoktur ve en yüksek ortanca değer bu iki grupta elde edilmiştir. Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastaların ortanca değeri diğer gruplardan istatistiksel olarak daha düşük elde edilmiştir.



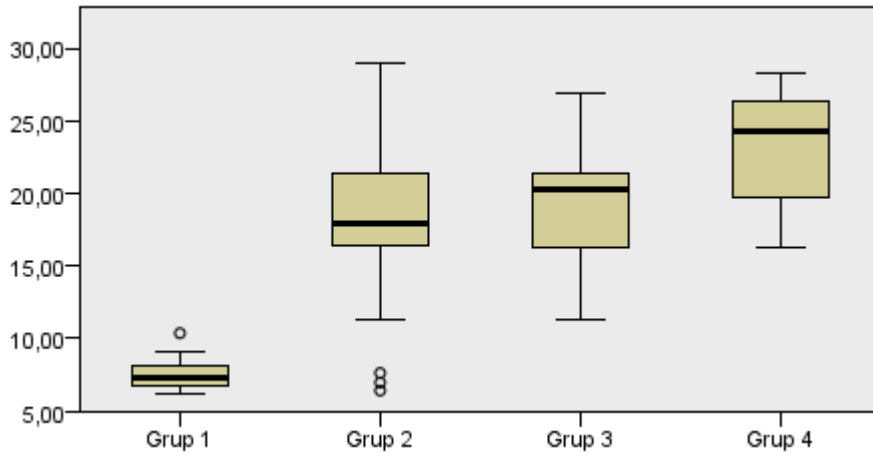
Şekil 12. DOS-β defensin II(ng/mL) değerlerine ait kutu grafiği

Tablo 3. DOS-LL37 (ng/mL) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortanca (min-mak)
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	7,36 (6,18 - 10,37)a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	17,92 (6,42 - 28,93)b
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	20,29 (11,29 - 26,88)b
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	24,33 (16,29 - 28,3)b
Test İstatistiği	$\chi^2 = 45,155$
P	<0,001

χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Gruplara göre ortanca DOS-LL37 (ng/mL) değerleri arasında fark vardır ($p < 0,001$). Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastaların ortanca değeri diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak daha düşük elde edilmiştir. Diğer grupların ortanca değerleri arasında ise fark yoktur.



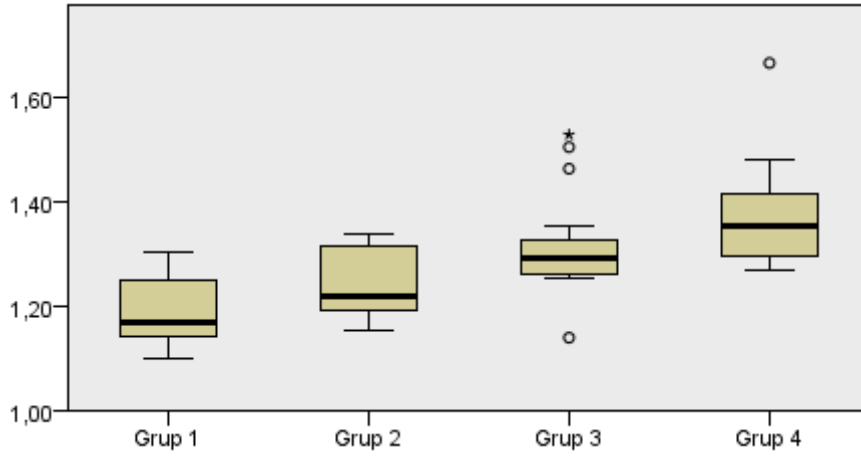
Şekil 13. DOS-LL37 (ng/mL) değerlerine ait kutu grafiği

Tablo 4. GI değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortanca (min-mak)
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	1,17 (1,1 - 1,3)a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	1,22 (1,15 - 1,34)ac
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	1,29 (1,14 - 1,53)bc
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	1,35 (1,27 - 1,67)b
Test İstatistiği	$\chi^2 = 37,469$
P	<0,001

χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

GI ortanca değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastaların ortanca değeri ile Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastaların ortanca değerleri arasında fark yoktur ve ortanca değerler daha yüksek elde edilmiştir. Benzer şekilde Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar arasında da ortanca değerler farklılık göstermemektedir.



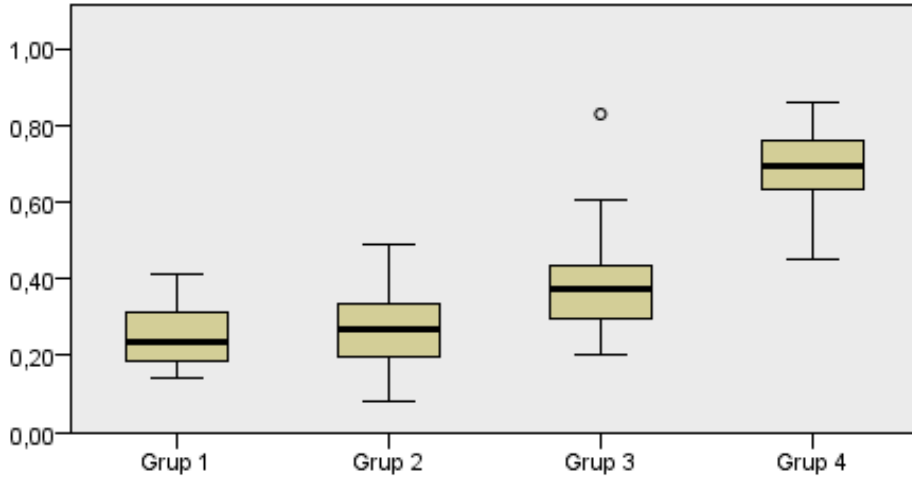
Şekil 14. GI değerlerine ait kutu grafiği

Tablo 5. DÇ değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortanca (min-mak)
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	0,23 (0,14 - 0,41)a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	0,27 (0,08 - 0,49)ab
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	0,37 (0,2 - 0,83)b
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	0,69 (0,45 - 0,86)c
Test İstatistiği	$\chi^2 = 50,255$
P	<0,001

χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

DÇ ortanca değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastaların ortanca değeri diğer gruplardan daha yüksek elde edilmiştir. Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastaların ortanca değerleri arasında ise fark yoktur.



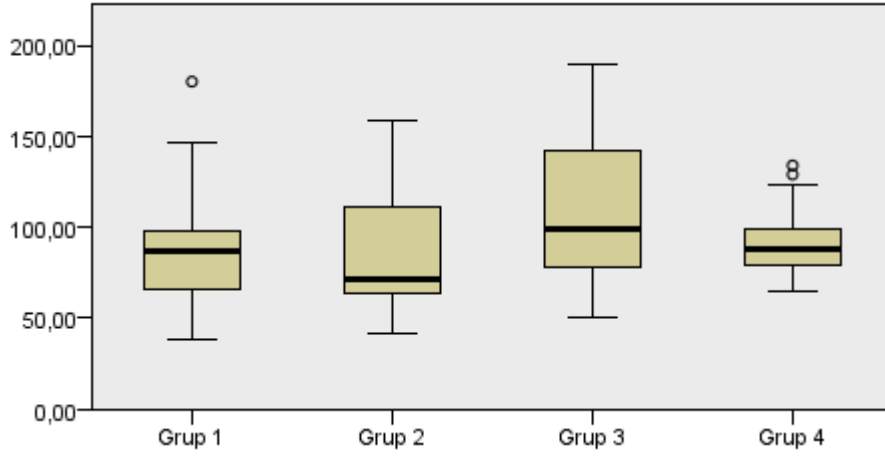
Şekil 15. DÇ değerlerine ait kutu grafiği

Tablo 6. DOS değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortanca (min-mak)
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	86,5 (38 - 180)ab
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	71,5 (42 - 159)a
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	99,5 (50 - 190)b
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	88,5 (65 - 134)ab
Test İstatistiği	$\chi^2= 8,348$
P	0,039

χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

DOS ortanca değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p=0,039$). Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastaların ortanca değerleri arasında fark vardır ve Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastaların ortanca değeri daha yüksek elde edilmiştir. Diğerleri arasında ise fark yoktur.



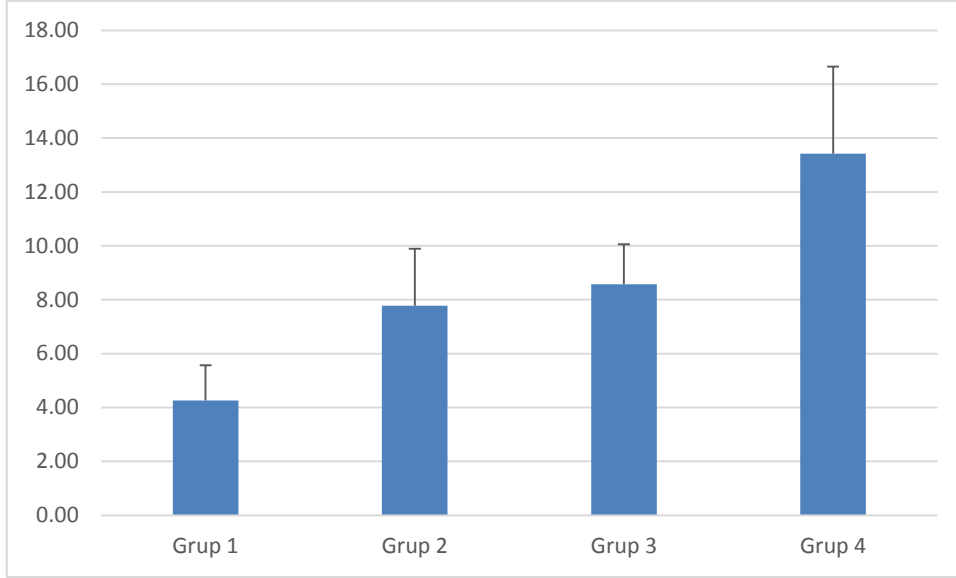
Şekil 16. DOS değerlerine ait kutu grafiği

Tablo 7.DOKU-β defensin II (ng/mg.protein) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortalama ± S.Sapma
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	4,26 ± 1,31a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	7,77 ± 2,12b
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	8,57 ± 1,49b
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	13,43 ± 3,22c
Test İstatistiği	F= 42,106
P	<0,001

F: tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

DOKU-β defensin II (ng/mg.protein) ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastaların ortalama değeri diğer tüm gruplardan daha düşük elde edilmiştir. En yüksek ortalama değer de Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalarda elde edilmiştir. Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastaların ortalama değerleri arasında fark yoktur.



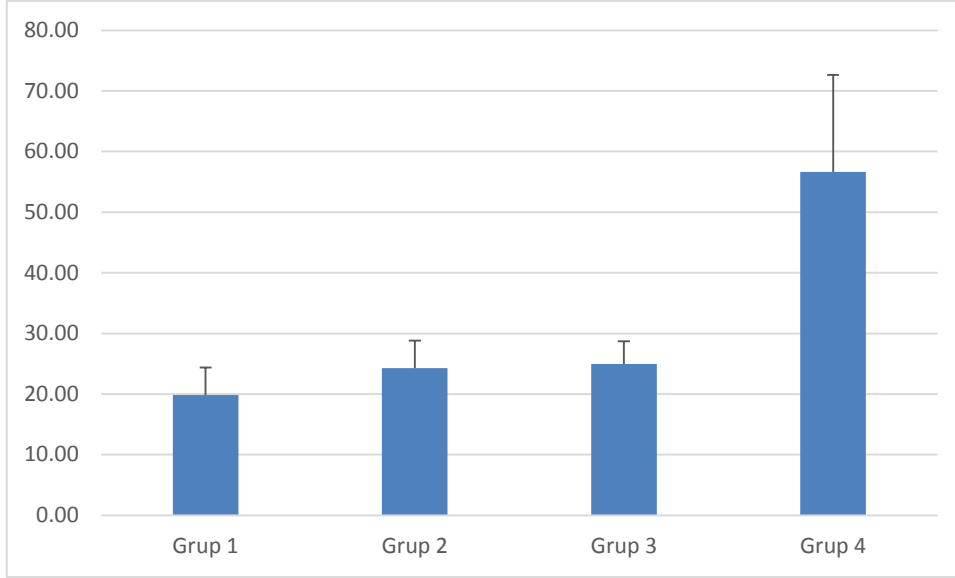
Şekil 17. DOKU-β defensin II (ng/mg.protein) değerlerine ait ortalama ve standart sapma grafiği

Tablo 8. DOKU-LL37 (ng/mg.protein) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortalama ± S.Sapma
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	19,84 ± 4,52a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	24,25 ± 4,54a
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	24,96 ± 3,73a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	56,62 ± 16,05b
Test İstatistiği	F= 51,449
P	<0,001

F: tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

DOKU-LL37 (ng/mg.protein) ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalara ait ortalama değer diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek elde edilmiştir. Diğer grupların ortalamaları arasında fark yoktur.



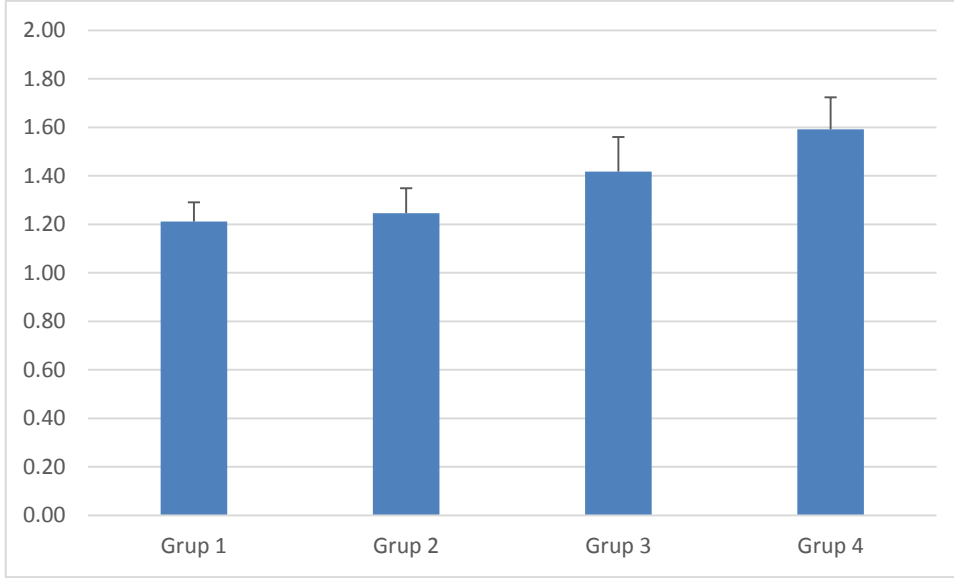
Şekil 18. DOKU-LL37 (ng/mg.protein) değerlerine ait ortalama ve standart sapma grafiği

Tablo 9. PI değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortalama ± S.Sapma
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	1,21 ± 0,08a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	1,25 ± 0,1a
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	1,42 ± 0,14b
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	1,59 ± 0,13c
Test İstatistiği	F= 44,726
P	<0,001

F: tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Ortalama PI değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalarına ait ortalama değer diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek elde edilmiştir. Vitamin D seviyesi 10'nun altında ve gingivitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastaların ortalamaları arasında fark yoktur ve en düşük ortalama değerler bu gruplarda elde edilmiştir.



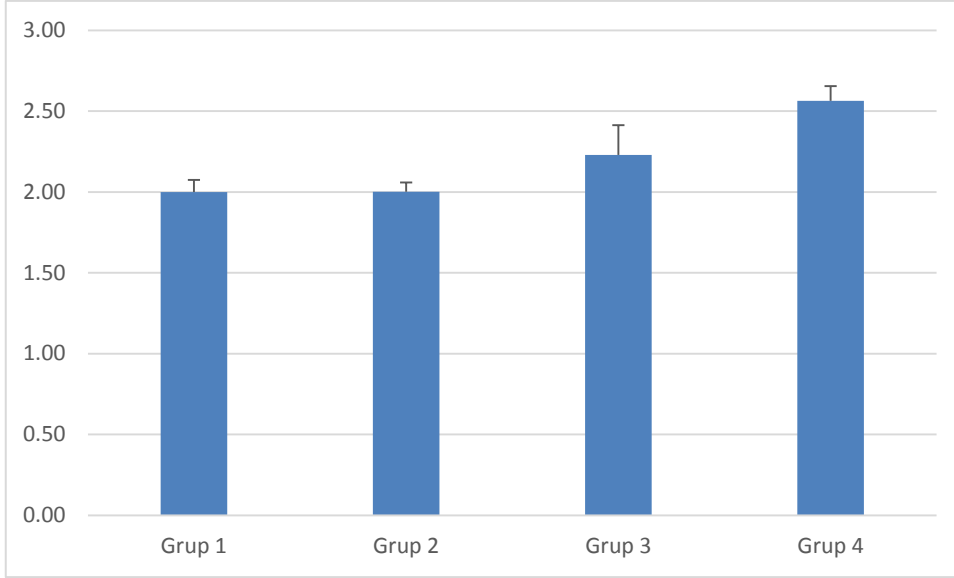
Şekil 19. PI değerlerine ait ortalama ve standart sapma grafiği

Tablo 10. CD değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortalama \pm S.Sapma
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	2,00 \pm 0,08a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	2,00 \pm 0,06a
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	2,23 \pm 0,18b
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	2,56 \pm 0,09c
Test İstatistiği	F= 112,783
p	<0,001

F: tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

CD ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalarına ait ortalama değer diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek elde edilmiştir. Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastaların ortalamaları arasında fark yoktur ve en düşük ortalama değerler bu gruplarda elde edilmiştir.



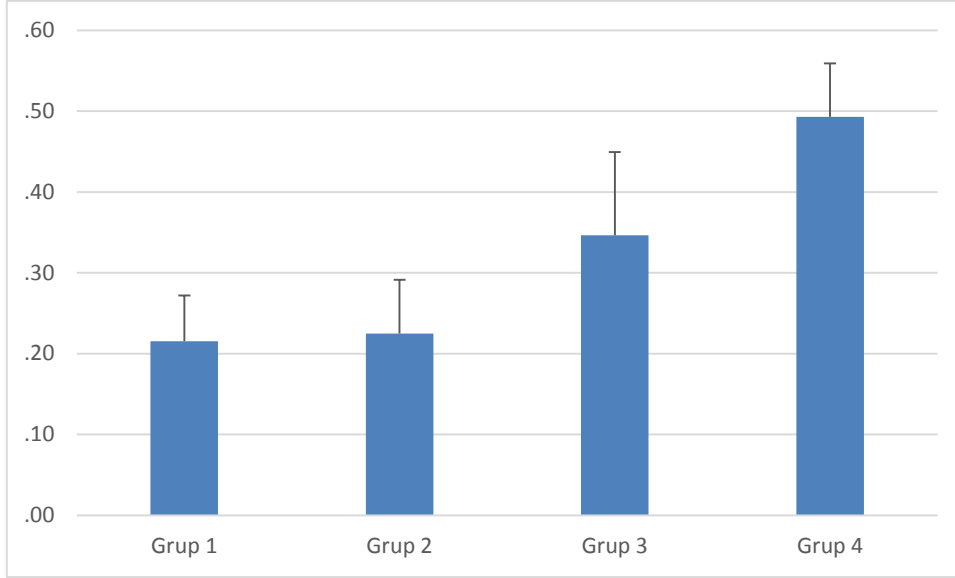
Şekil 20. CD değerlerine ait ortalama ve standart sapma grafiği

Tablo 11. BOP değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortalama ± S.Sapma
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	0,22 ± 0,06a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	0,22 ± 0,07a
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	0,35 ± 0,1b
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	0,49 ± 0,07c
Test İstatistiği	F= 59,815
P	<0,001

F: tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

BOP ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). En yüksek ortalama değer Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar grubunda elde edilmiştir. En düşük ortalama değer Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar grubunda elde edilmiştir.



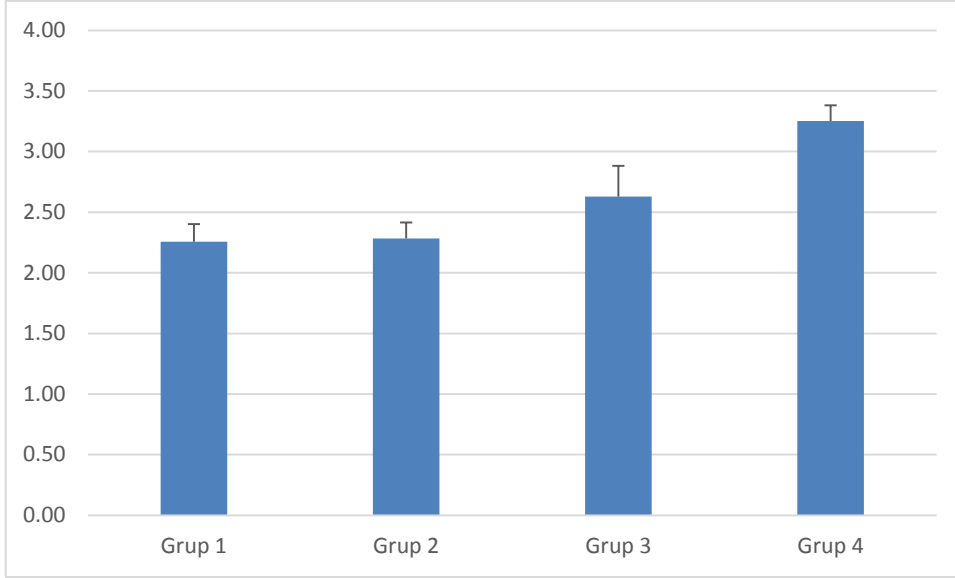
Şekil 21. BOP değerlerine ait ortalama ve standart sapma grafiği

Tablo 12. KAS değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortalama ± S.Sapma
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	2,26 ± 0,14a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	2,28 ± 0,13a
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	2,63 ± 0,25b
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	3,25 ± 0,13c
Test İstatistiği	F= 144,981
P	<0,001

F: tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

KAS ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). En yüksek ortalama değer Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar grubunda elde edilmiştir. En düşük ortalama değer Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar grubunda elde edilmiştir.



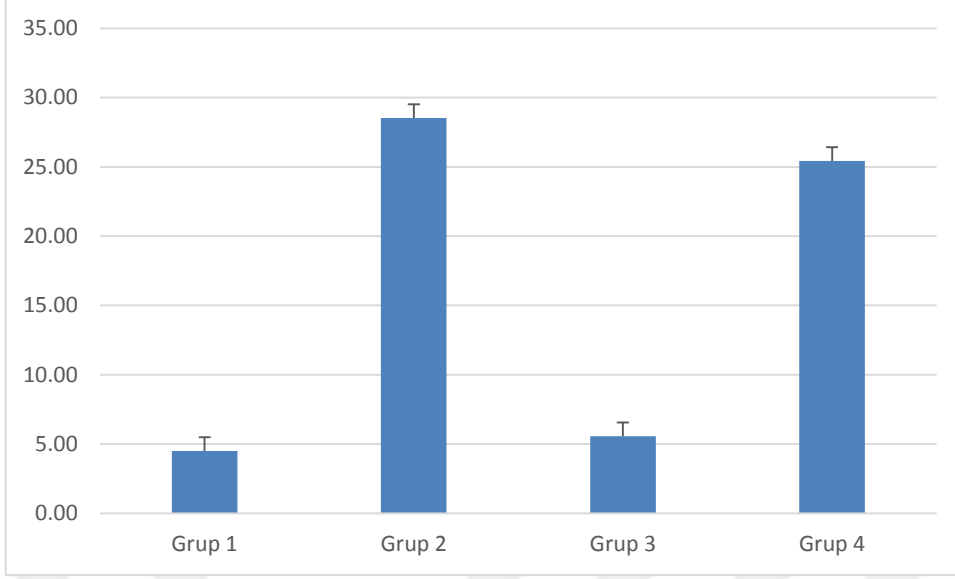
Şekil 22. KAS değerlerine ait ortalama ve standart sapma grafiği

Tablo 13. Vit D değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortalama ± S.Sapma
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	4,49 ± 2,52a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	28,52 ± 6,66b
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	5,55 ± 2,21a
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	25,42 ± 4,04b
Test İstatistiği	F= 180,559
P	<0,001

F: tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

“Vit D ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar ile Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar arasında fark yoktur ve bu iki grup içinde en düşük ortalama değerler elde edilmiştir. Diğer iki grup arasında da fark yoktur.



Şekil 23. Vitamin D değerlerine ait ortalama ve standart sapma grafiği

Tablo 14. Yaş değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortalama ± S.Sapma
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	28,05 ± 2,58
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	28,75 ± 2,45
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	29,55 ± 2,65
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	28,6 ± 2,76
Test İstatistiği	F= 1,126
P	0,344

F: tek yönlü varyans analizi test istatistiği

Gruplara göre ortalama yaş değerleri arasında fark yoktur ($p < 0,001$).

Tablo 15. LOG(DOS) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Ortalama ± S.Sapma
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	1,91 ± 0,18
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	1,90 ± 0,15
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	2,02 ± 0,16
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	1,96 ± 0,08
Test İstatistiği	F=2,781
P	0,050

F: Tek yönlü varyans analizi test istatistiği

DOS değerlerinin logaritmik dönüşümü yapıldıktan sonra ortalama değerleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. Log Dos değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,050).

Tablo 16. DOKU-beta defensin 2 ve DOKU LL-37 değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	DOKU-β defensin II	DOKU-LL37
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastalar	r= -0,642, p=0,013	r=0,075, p=0,800
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve gingivitisli hastalar	r= -0,254, p=0,361	r= 0,209 , p=0,455
Vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalar	r= 0,283, p=0,348	r= -0,471, p=0,104
Vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalar	r= 0,136, p=0,642	r= 0,204, p=0,483

r: Pearson korelasyon analizi

Sadece Vitamin D seviyesi 20'nun altında ve gingivitisli hastalar grubunda log DOS değerleri ile DOKU-β defensin II arasında negatif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki vardır (r= -0,642, p=0,013). Diğerleri arasında ise anlamlı bir ilişki yoktur.

5.TARTIŞMA

Multifaktöriyel bir hastalık olan periodontal hastalığın başlamasında mikroorganizmalar primer etiyolojik faktör olmasına rağmen, konağın immünolojik ve enflamatuvar cevabı, bağ dokusu ve kemik metabolizması, çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörleri periodontal hastalığın türünde ve şiddetinde önemli rol oynarlar (Kornman, 1996; Page ve Kornman, 1997).

Günümüzde diyabet, erken ve düşük ağırlıklı doğum, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları ve osteoporöz gibi sistemik hastalıklar ile periodontal sağlık arasındaki ilişki üzerinde çalışmalara ağırlık verilmektedir (Öztekin ve ark., 2014; Reddy ve ark., 2014; Vedin ve ark., 2015; Wu ve ark., 2015).

Ayrıca son zamanlarda periodontal hastalık ile serum vitamin D seviyesi arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmaların sayısı artmıştır. En çok bilinen etkisiyle vitamin D, kalsiyum ve fosfor hemoestazisi ile kemik mineralizasyonu için gereklidir. D vitamini kemik mineral metabolizmasında rol alması (Holick, 1996; Kaye, 2007), enflamasyonla ilişkili sitokinlerin salınımıyla ilişkili enflamatuvar hastalıklarda rol oynaması (Tetlow ve Woolley, 1999; Srivastava ve Ambrus, 2004; Giulietti ve ark., 2007) , immünomodulator etkileri ve bazı otoimmün hastalıklarla ilişki göstermesi (Mathieu ve Adorini, 2002; Uitterlinden ve ark., 2004; Van Etten ve Mathieu, 2005) nedeniyle periodontal hastalıklar için araştırma konusu haline gelmiştir.

Vitamin D eksikliği diyetdeki kalsiyum ve fosfatın yetersiz emilimine sebep olur ve bu da paratiroid hormonun fazla salgılanmasına neden olarak rikets ve osteomalazi gibi hastalıklara yol açar (Demay, 1995; Goldring ve ark., 1995). Ayrıca vitamin D eksikliği kemiğin organik ve mineral içeriğinin kaybıyla karakterize osteoporoz açısından da önemlidir ve osteoporotik kırıklar için risk faktörüdür (Holick, 1996; van Schor ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada osteoporotik kadınların 1,25(OH)2D3 ile tedavi edilmesi sonucu kırık insidanslarının azaldığı gösterilmiştir (Richy ve ark., 2004). Ancak D vitaminin etkisi sadece bununla sınırlı olmayıp immun modulasyonu, hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu gibi çok önemli biyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir. Gerçekten de vitamin D eksikliği ile karakterize raşitizmde; rekürrent

enfeksiyonların varlığı, D vitaminin immun sistemin işleyişi üzerindeki etkilerini desteklemektedir (Hayes ve ark., 2003). Benzer şekilde vitamin D eksikliği ile tüberküloz enfeksiyonuna yatkınlık arasında ilişki bildirilmiştir.

Vitamin D periodontal hastalık riskini veya şiddetini farklı yollardan etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda, 1,25 (OH) 2D3'ün, doğuştan gelen antimikrobiyal bağışıklık yanıtlarının direkt düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. İnsan katelisinin ve hBD-2 antimikrobiyel peptit genlerinin 1,25(OH)2D3'e bağlı gen ekspresyonuna aracılık eden D vitamini yanıt elementlerini içerdiği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2004). Ayrıca kliniğimizde gerçekleştirdiğimiz bir tez çalışmasında beta defensin 2 promoter polimorfizmi ile kronik periodontitis arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir (Kurt, 2016). Bu çalışmada antimikrobiyel peptit ekspresyonundaki farklılıkların periodontal hastalık patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir.

Periodontal dokular sürekli olarak bakteriyel birikim ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu bakteriyel varlığa karşı oluşturulan iltihabi yanıt sürecinin ilk aşamasında, nötrofiller ve epitelyum bariyer yer almaktadır. Bu süreçte iltihap alanından salınan kimyasal sinyallere doğru kan damarlarını terk ederek yol alan nötrofiller, insan nötrofil peptitleri de içeren birçok antimikrobiyel mediatör salınımından sorumludur. Gingivitis ve periodontitis hastalarında nötrofiller sayıca artış göstermektedirler. Bu durum iltihabi alanda biriken insan nötrofil peptit oranında artışa neden olmaktadır. Epitelyum dokusu ve nötrofiller; interlökinler, tümör nekroz faktör alfa, çeşitli büyüme faktörleri, proteazlar ve alfa defensin, beta defensin, LL-37 gibi doğal antimikrobiyel peptitler üreterek iltihaba katkıda bulunurlar (Papa ve ark., 2002).

D vitaminin kemik metabolizması, immün sistem ve enflamasyon üzerindeki etkileri çalışmamızın temel amacı olan D vitaminin periodontal dokular üzerindeki etkilerini incelememize sebep olmuştur. Çalışmamızın amacı; vitamin D seviyesinin periodontal dokular üzerindeki etkisini belirleyebilmek, Vitamin D seviyesi ile dişeti oluşu sıvısı ve dişeti dokularındaki hBD-2 ve LL-37 seviyelerinin ilişkisini değerlendirmektir.

Tez çalışmamız serum vitamin D seviyesinin enflamatuvar periodontal hastalıklarda doku ve DOS'taki beta defensin-2 ve LL-37 seviyesi üzerine etkisi

incelenmiştir. Farklı periodontal hastalıklarda antimikrobiyel peptitler hBD-3 ve hCAP18/LL-37'in ekspresyonunu inceleyen çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen çalışmamız vitamin D seviyesinin periodontal dokularda hBD-2 ve LL-37 seviyelerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Bu çalışmamızda doku beta defensin 2 ve LL-37 değerleri vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalarda, vitamin D seviyesi 20'nin altında ve kronik periodontitisli hastalara göre yüksek bulunmuştur.

Periodontal hastalıklar enflamatuvar hastalıklar arasında yer aldığından defensin ve katelisidin üretiminin artması beklenebilir. Bizim çalışmamızda aynı vitamin D seviyesine sahip bireylerde hBD-2 ve LL-37 ekspresyonunun kronik periodontitisli bireylerde gingivitisli bireylere göre arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlarımıza paralel olarak Kukula ve ark. (2008) kronik ve agresif periodontitis hastalarında enflame dokularda daha yüksek oranlarda hBD-2 tespit etmişlerdir. Elde edilen bu bulgu periodontitis sonucu vücutta meydana gelen bakteriyel atağa karşı etkili ve geniş spektrumlu antibakteriyel etkisi olan hBD-2 protein üretiminin ve salınımının konak tarafından arttığı gözlenmiştir.

Domisch ve ark.,(2015) yaptıkları deneysel gingivitis çalışmasında dişeti dokularının immunohistokimyasal incelemesinde inflamasyonun erken zamanlarında hBD-2 seviyesinin yükseldiklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları bizim araştırmamızın sonuçlarına paralel seyretmektedir.

Dale ve ark., (2001) yaptıkları bir diğer çalışmada ise kültür ortamındaki gingival epitel hücrelerinin bakteriyel uyaran sonucunda hBD-2 peptid salınım seviyesinde artış gösterdikleri rapor edilmiştir. Bu çalışmanın bulguları da bizim çalışmamızı desteklemektedir.

1,25 (OH) 2D3, izole insan keratinositlerinde, monositlerde ve nötrofillerde ve insan hücre çizgilerinde antimikrobiyal peptid gen ekspresyonunu indükler ve LPS ile birlikte 1,25 (OH) 2D3, nötrofillerde sinirsel olarak uyarımı uyarır. Dahası, 1,25 (OH) 2D3, Pseudomonas aeruginosa da dahil olmak üzere patojenlere karşı antimikrobiyal proteinlerin ve salgı mikrobunun artmasına neden olur. Wang ve ark., (2004) D vitaminin fırsatçı enfeksiyonların tedavisinde antimikrobik peptid gen ifadesini

doğrudan düzenlediklerini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da vitamin D seviyesi daha düşük olan bireylerde DOS ve doku örneklerinde LL-37 ve hBD-2 seviyeleri daha düşük gözlenmiştir.

Yine bizim çalışmamızın sonuçlarıyla aynı doğrultuda olan başka bir çalışmada Dommisch ve ark., (2005) inflamatuvar gingival hastalıklarda insan beta defensinlerin farklı gen ekspresyonlarını incelemiştir. Sağlıklı, gingivitis ve periodontitis gruplarının olduğu bu çalışmada hBD-2 seviyesi en az sağlıklı dokularda, en fazla ise periodontitis durumunda izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da DOS ve doku hBD-2 seviyeleri en az gingivitisli grupta en çok ise periodontitis grubunda izlenmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada sigaranın dişeti oluğu sıvısındaki beta defensin-2 ve LL-37 seviyeleri üzerine etkileri incelenmiştir. Sigara içmeyen gingivitis ve periodontitis hastaları karşılaştırıldığında LL-37 ve hBD-2 seviyeleri periodontitis hastalarında daha yüksek bulunmuştur (Ertugrul ve ark., 2014). Yine bu çalışmanın bulguları da bizim çalışmamızla örtüşmektedir.

Ancak farklı çalışmalarda periodontal durum ile hBD-2 arasında kesin bir görüş birliğine varılamamıştır (Bissel ve ark., 2004; Hosokawa ve ark., 2006).

Dommisch ve ark.'nın (2005) sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli toplam 30 gingival doku üzerinde yaptıkları çalışmada, hBD-2 seviyesi gen ekspresyonu düzeyinde incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Diğer yandan Bissel ve ark., (2004) sağlıklı gingival doku örneklerinde hBD-2 mRNA seviyesini inflame dokulara oranla daha yüksek bulmuşlardır. Vardar-Şengül ve ark.'nın (2007) yaptıkları çalışmada sağlıklı, gingivitisli, kronik periodontitisli ve agresif periodontitisli hastaların dokularındaki hBD-2'nin mRNA seviyeleri incelenmiş ve periodontitisli bireylerden izole edilen hBD-2 mRNA seviyeleri sağlıklı gruba göre daha düşük miktarda tespit edilmiştir. Bu tespit bizim elde ettiğimiz sonuçlara ters düşmektedir. Ancak Hosokawa ve ark.(2006) yaptıkları çalışmada farklı derece inflamasyona sahip gingival dokulardaki hBD-2 mRNA seviyesinin, tutarlı sonuçlar vermediğini ve protein seviyesinin daha güvenilir bir gösterge olduğunu savunmuşlardır.

Periodontal patojenlere karşı defensin beta 2 ve katelisin artışıyla ilgili yapılan çalışmalarda yine bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Yapılan literatür taramasında periodontopatojen bakterilerin antimikrobiyal peptidler ile etkileşimini araştıran az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Oral patojenlerden *P. gingivalis*' in sahip olduğu proteazları sayesinde beta-defensin yıkımını sağlayabildiği ve bunları inaktive ettiği gözlenmektedir (Maisetta, 2011). Diğer oral patojenlerden *Treponema denticola*, TNF- α ve Toll-like Receptor-2' yi baskılayarak hBD-2 ve hBD-3 sekresyonunu inhibe edebilmektedir (Shin, 2010).

Periodontal hastalıklarda önemli rol üstlenen *F. nucleatum* ile yapılan araştırmalarda ise *F. nucleatum*' un epitel hücrelerini tarafından hBD-2, hBD-3 ve LL-37 katelisin salınımını artırabildiği gözlenmektedir (Ji ve ark., 2006; Krisanaprakornkit, 2000).

Yapılan çalışmalara bakıldığında *F. nucleatum*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* gibi gram-negatif anaerobik periodontal patojen bakterilerin fizyolojik konsantrasyonlarda insan nötrofil peptitlere karşı dirençli olabilecekleri görülmektedir (Miyasaki, 1990; Miyasaki, 1998). Bu direnç mekanizmasının periodontal hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabildiği düşünülmektedir.

Yine vitamin D takviyesinin periodontal hastalıklar üzerinde olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma vardır. Zhang ve ark.'nın (2012) spontan bakteriyel peritonitli (SBP) ve basit asiti olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada, SBP'li grubun basit asiti olan gruba göre asit sınırlarındaki D vitamini düzeylerinin daha düşük, LL-37 düzeylerinin ise anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da enflamasyonun ileri aşamalarında antimikrobiyal peptit seviyelerinin arttığının göstergesidir. Yaptığımız çalışmada da vitamin D seviyeleri benzer hasta grupları karşılaştırıldığında enflamasyonun daha yaygın izlendiği peridontitis hastalarında gingivitise göre LL-37 seviyeleri daha yüksek gözlenmiştir.

Bizim çalışmalarımıza benzer şekilde periodontal hastalıklar gibi enfeksiyonel hastalıklarda da antimikrobiyal peptit seviyesinde artma gösteren çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır.

Yapılan bir diğerk çalışmada vitamin D eksikliği olan Hepatit B veya C'li hasta ve sağlıklı bireylerde yapılan çalışmada kontrol grubuna göre hepatit B ve hepatit C'li hastalarda serum LL-37 düzeyleri daha yüksek olduğu, D vitamini ile LL-37 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (Iacob ve ark., 2012).

Sağlıklı erişkinlerde yapılan diğerk bir çalışmada, serum D vitamini düzeyi 32 ng/mL altında olanlarda; serum katelisinin antimikrobiyal peptid ile vitamin D düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum D vitamini düzeyi 32 ng/mL üzerinde olanlarda ise bu korelasyon bulunamamıştır. Çalışmada, katelisinin sistemik düzeyinin regülasyonunda vitamin D düzeylerinin önemi vurgulanmıştır (Dixon ve ark., 2012). Bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızın bulgularını desteklemektedir.

Leow ve ark., (2011) 'nın yaptığı toplum kaynaklı pnomoni nedeniyle hastaneye kaldırılan hastalarda yapılan ve düşük katelisinin düzeylerinin artmış mortalite ile ilişkili olabileceğinin vurgulandığı çalışmada ise serum vitamin D düzeyleri ile beta defensin-2 veya katelisinin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Yapılan başka bir çalışmada ise hemodiyalize giren hastalarda düşük katelisinin konsantrasyonlarının enfeksiyon nedeniyle ölüm riskini tahmin etmede önemli bir gösterge olduğunu saptamışlardır. Katelisinin düzeyleri ile 1,25-dihidroksivitamin D düzeyi arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır (Gombart ve ark., 2009). Bu çalışmanın sonuçlarında olduğu gibi bizim çalışmamızda gingivitis ve periodontitis gruplarının her ikisinde de LL-37 ile vitamin D seviyesi arasında pozitif korelasyon incelenmiştir.

Milley ve ark. (2009), vitamin D'nin diyetle düşük oranda alımının, kemik kaybı ve osteoporozu arttırabileceğinden, vitamin D'nin enflamatuvar yanıtı değiştirerek antimikrobiyel etkisi olabileceğinden yola çıkılarak vitamin D takviyesi alanların periodontal hastalık durumları üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında; toplam 51 kişiden oluşan topluluğun periodontal tedavileri kontrol altına alınmış. 23 kişi günde 400 IU 'den fazla D vitamini alırken, 28 kişiye takviye sağlanmamış. Vitamin takviyesi alan ve almayan iki grup karşılaştırıldığında, takviye alanların, daha sığ cep derinliğine,

az kanama alanlarına, düşük gingival indeks derecesine, düşük furkasyon tutulumuna sahip olduğu gözlenmiştir. Daha iyi periodontal sağlık için periodontal tedavide vitamin D almalarının daha iyi periodontal sağlık eğiliminde olduklarını göstermektedir. Yine bu çalışmanın devamı niteliğinde olan bir çalışmada bireyler 1 yıl daha takip edilmiş ve klinik parametre sonuçlarının D vitamini alan bireylerde daha olumlu sonuçlar doğurduğu bildirilmiştir (Garcia ve ark., 2011). Dietrich ve ark. (2005), tarafından 25(OH)D ve sondalamada kanama arasında ters doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir. D Vitamini takviyesi alanlarda daha az sondalamada kanama ve daha az gingival enflamasyon bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza bakıldığında dört grup arasında plak indeksi, gingival indeks, sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Klinik parametreler incelendiğinde en yüksek Pİ, SCD ve KAS değerleri vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli grupta elde edildi. Kronik periodontitisli hasta grupları kıyaslandığında Gİ parametreleri arasında anlamlı farka rastlanmadı.

Yapılan bir çalışmada D vitamini ve kalsiyum desteğinin diş kayıpları üzerine etkileri incelenmiştir (Krall ve ark., 2001). Başka bir çalışmada gıdalardan ve D vitamini tabletleriyle alınan desteğin alveoler kemik kaybıyla bir ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır (Krall, 2001). 550 kişiyi incelediği bu çalışmada 4 yıllık süre boyunca gıdalardan ve D vitamini tablet desteği ile bireyler incelenmiştir. Ancak bu desteğin alveol kemik kaybıyla bir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir.

Periodontal cerrahi geçirmiş hastalara vitamin D takviyesi yapıp etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise ileri derecede kronik periodontitise sahip bireylere cerrahi işlem yapıp vitamin D desteği alan bireylerle almayan bireyler klinik parametrelerle karşılaştırılmıştır (Bashutski ve ark., 2011). Sonuç olarak periodontal cerrahi yapılma aşamasında D vitamini eksikliğinin giderilmesi 1 yıllık süreçte tedavi sonuçlarını negatif yönde etkilediğini bildirmişlerdir.

Sigara kullanımı periodontal hastalıklar için risk faktörüdür ve bunu destekleyen birçok çalışma vardır (Hyman ve Reid, 2003; Bergström, 2004). Bu yüzden çalışmamıza sigara içen hastaları dahil etmedik. Periodontal dokularda gözlenen dişeti

çekilmesi, sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi gibi klinik bulgular sigara tüketim miktarı ile önemli derecede ilişkili olduğundan doza bağlı olarak periodontal dokulardaki etkilenme derecesinin arttığı belirtilmiştir (Ramon ve Echeverria, 2002). 889 hastanın dahil edildiği bir çalışmada günde 1 adet, günde 10 adetten fazla ve günde 20 adetten fazla sigara içen hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Klinik ataşman seviyelerindeki artış sırasıyla %0,5, %5 ve %10 olarak gözlenmiştir (Martinez ve ark., 1995). Ramon ve Echeverria (2002), 240 hastanın dahil edildiği çalışmalarında günde 1-10 adet, 11-30 adet ve 30 adetten daha fazla sigara içen bireylerin sigara kullanmayanlara kıyasla sırasıyla 2,3, 4 ve 12 kat daha fazla periodontitise yakalanma riski olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan başka çalışmalara göre de 20 yıldan uzun süredir günde 20 adet sigara içen bir birey periodontal hastalık açısından 20 kat daha fazla risk altındadır (Hyman ve Reid, 2003; Bergström, 2004). Tomar ve Asma (2000), günde 31 adet ve üzerinde sigara içen bireylerin, 9 adet ve altı sigara içen bireylere göre 5,6'ya 2,8 oranında daha yüksek risk altında olduklarını bildirilmiştir. Yapılan bu çalışma sonuçlarına dayanarak sigara içen bireyler hiçbir çalışma grubumuza dahil edilmemiştir.

DOS, dişlerin çevresindeki dişeti sulkusunda ya da periodontal ceplerde bulunan serum transüdası ya da enflamatuvar bir eksudadır. Periodontitis koşullarında meydana gelen periodontal doku yıkımı sırasında konak yanıtı ile ilişkili çeşitli materyaller DOS'ta tespit edilmektedir. Bu sıvı içerisinde lökositler, antikorlar, komplement proteinleri ve çeşitli enzimler, sitokinler, interlökinler gibi önemli enflamasyon belirteçlerinin bulunduğu görülmüştür (Lamster ve Ahlo, 2007). DOS, periodontal dokunun homeostazını koruyarak ve dental plak bakterilerine karşı koruyucu yanıtın bir parçası olarak kabul edilmektedir. DOS analizi, mevcut periodontal durumun teşhis edilmesi ve periodontal tedavinin etkisinin değerlendirilmesi için yararlı olabilir. Üstelik, DOS'ta yeni belirteçlerin tanımlanması, periodontitiste rol oynayabilecek yeni mekanizmaların açıklığa kavuşturulmasına katkıda bulunabilir (Sakai ve ark., 2006). Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan klinik ölçümlerin, mevcut hastalık aktivitesinden ziyade önceki periodontal hastalığın belirtilerini gösterdiğinden dolayı sınırlı miktarda faydalı olduğu saptanmıştır. Periodontal hastalık sürecinde çeşitli immünopatojenik mekanizmalar yer aldığından, periodontal dokuların mevcut durumunun belirlenmesinde DOS analizinin klinik ölçümlere ilave fayda sağladığı belirtilmiştir (Özmeriç, 2004). Bu nedenle, bir çok çalışmada periodontal dokularda

meydana gelen biyokimyasal değişimleri araştırmak amacıyla DOS kullanılmıştır ve DOS miktarı ve içeriğinin periodontal hastalıkla ilişkili olarak değiştiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (Lamster ve Ahlo, 2007; Becerik ve ark., 2012). Tüm bunlara ek olarak DOS rneklelerinin toplanmasının invaziv olmayan bir yöntem oluşu da önemli bir avantaj olarak değerlendirilmiştir (Griffiths, 2003). Bu nedenlerden dolayı alışmamızda DOS rnekleleri kullanıldı.

Bu çalışmaların ve bizim yaptığımızı çalışma sonuçlarımıza göre D vitaminin antiinflamatuvar zellikleri D vitamini eksikliğinin periodontal hastalıkların oluşum ve prognozunu etkileyebileceği ayrıca hBD-2 ve LL-37 gibi antimikrobiyelerin periodontal dokulardaki seviyesinde rol oynadığı dşnlmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

D vitamini seviyesinin periodontal dokular üzerindeki etkisi ve hBD-2 ve LL-37 antimikrobiyel peptitleriyle ilişkisini değerlendiren çalışmamızda;

1. Periodontitisli hastaların Pİ, Gİ, SCD ve KAS değerleri sağlıklı hastalardan daha yüksek bulundu. DOS hBD-2 seviyeleri değerlendirildiğinde periodontitisli gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ve en yüksek iki değer bu gruplarda görüldü.

2. DOS LL-37 seviyeleri değerlendirildiğinde ise vitamin D seviyesi 20'nin altında ve gingivitisli hastaların en düşük elde edilmiştir. Doku hBD-2 ve LL-37 değerleri incelendiğinde vitamin D seviyesi 20'nin üstünde ve kronik periodontitisli hastalarda en yüksek derecede görülmüştür.

3. Kemik ve kalsiyum homeostazında rolü olan D vitaminin ayrıca antienflamatuvar etki gösterdiği görüldü.

4. Konak savunmasının önemli elemanlarından birisi olan antimikrobiyal peptitlerin periodontal hastalık gelişiminde etkin rol oynadığı gösterildi.

5. D vitaminin periodontal dokulardaki antimikrobiyal peptit seviyesinde rol oynadığı gözlemlendi.

6. Vitamin D eksikliği teşhisi koyulan bireylerin ağız içi muayenelerinin de yapılması gerektiğini ve topluma vitamin D eksikliğini ağız içi dokuları da etkilediğini göstererek toplumsal bilincin oluşmasına yardım edebileceği düşünülmektedir.

7. Ülkemizin coğrafi koşulları göz önüne alındığında, güneş aracılığıyla D vitamini sentezinin de kış ayları boyunca azalması sebebiyle klinisyenlerin D vitamini alımını arttıracak D vitamini içeren gıdalar, D vitamini tablet ve damlaları gibi tavsiyeleri hastalarına önermeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5721-5732.
- Abiko Y, Saitoh M, Nishimura M, Yamazaki M, Sawamura D, Kaku T. Role of beta-defensins in oral epithelial health and disease. *Med Mol Morphol.* 2007;40(4):179-84.
- Adams JS, Ren S, Liu PT, et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* 2009; Apr 1;182:4289-95
- Albandar JM, Brown LJ, Brunelle JA, L e H. Gingival state and dental calculus in early-onset periodontitis. *J Periodontol.* 1996;67:953
- Albandar JM, Tinoco EM. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol 2000.* 2002;29:153.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6.
- Azarpazhooh A, Tenenbaum HC. Separating fact from fiction: Use of high-level evidence from research syntheses to identify diseases and disorders associated with periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c25.
- Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infections. *Respiratory Research* 2000;1, 141-150.
- Bensch KW, Raida M, Magert HJ, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett* 1995;368:331-5.
- Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol 2000.* 2011;55:36-47
- Bergman P, Norlin A, Hansen S, Rekha R.S. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open* 2012;2:e001663.
- Bissell, J., Joly, S., Johnson, G. K., Organ, C. C., Dawson, D., B McCray, P., & Guthmiller, J. M. Expression of β - defensins in gingival health and in periodontal disease. *Journal of oral pathology & medicine* 2004;33(5), 278-285
- Bissell, J. Joly, S., Johnson, G.K. Expression of beta-defensins in gingival health and in periodontal disease. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 2004;33, 278-285.
- Braff M H., Bardan A., Nizet V., Gallo R.L. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *Journal of Investigative Dermatology* 2005; 125, 9-13
- Brodgen K.A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria. *Natura Reviews / Microbiology* 2005;3, 239-250.

- Brogden K.A., Ackermann M., McCray P.B., Tack B.F. Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003;22, 465-478.
- Brown AJ, Dusso A, and Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999;277: F157-F179.
- Carlsson G, Wahlin YB, Johansson A, Olsson A, Eriksson T, Claesson R, Hånström L, Henter JJ. Periodontal disease in patients from the original Kostmann family with severe congenital neutropenia. *J Periodontol.* 2006;77(4):744-51.
- Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: A two-way relationship. *Br Dent J* 2014;217:433-7.
- Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, et al. Vitamin D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax* 2013;68(1):39-47.
- Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:29-36.
- Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HP, Feres M, et al. Periodontitis and chronic kidney disease: A systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol* 2013;40:443-56.
- Chapple IL, Genco R; Working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013;84 4 Suppl:S106-12.
- Chui B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999;138; S534-536.
- Chung JH, Hwang HJ, Kim SH, Kim TH. Associations between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease: The 2010-2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2016;25:1-11
- Dale, B.A., Kimball, J.R., Krisanaprakornkit, S. Localized antimicrobial peptide expression in human gingiva. *Journal of Periodontal Research* 2001;36, 285294.
- Dale, B.A., Krisanaprakornkit, S. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity. *Journal Oral Pathology and Medicine* 2001;30, 321-327.
- De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005; 27: 1337-47.
- Deeb K, Donald L, et al. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:684-700.
- Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689-1696.

- Den Hertog AL, van Marle J, van Veen HA, Van't Hof W, Bolscher JG, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Candidacidal effects of two antimicrobial peptides: histatin 5 causes small membrane defects, but LL-37 causes massive disruption of the cell membrane. *Biochem J* 2005;388(Pt 2):689-95.
- Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000. 1997;14:54-78.
- Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12:218.
- Diamond DL, Kimball JR, Krisanaprakornkit S, Ganz T, Dale BA. Detection of beta-defensins secreted by human oral epithelial cells. *J Immunol Methods*. 2001;1;256(1-2):65-76.
- Diamond, G., Ryan, L. Beta-defensins: what are they really doing in the oral cavity? *Oral Diseases* 2011;17, 628-635.
- Dixon BM, Barker T, McKinnon T, et al. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Res Notes* 2012;5:575
- Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol* 2000. 2004;35:53–74.
- Domisch, H., Acil, Y., Dunsche, A., Winter, J., & Jepsen, S. Differential gene expression of human β - defensins (hBD- 1,- 2,- 3) in inflammatory gingival diseases. *Molecular Oral Microbiology* 2005; 20(3), 186-190.
- Domisch, H., Staufenbiel, I., Schulze, K., Stiesch, M., Winkel, A., Fimmers, R., ... & Eberhard, J. Expression of antimicrobial peptides and interleukin- 8 during early stages of inflammation: An experimental gingivitis study. *Journal of periodontal research* 2015; 50(6), 836-845.
- Dorn BR, Dunn WA, Progulsk-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. I 1999;67:57925798.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 ;289(1):F8-28.
- Emingil G. Periodontal hastalıkların patogenezi. In: Çağlayan G. editör. *Periodontoloji* 1. Baskı, Ankara, Hacettepe Üniv. Yayınları. 2010;124-169.
- Emingil G. Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda sistemik hastalıkların görülme sıklıkları. *Ege Üniv Diş Hek Fak Derg* 2001; 22:59-62.
- Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, Alpaslan NZ, Bozoglan A, Tekin Y. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-2 and cathelicidin in smoker and non-smoker patients: a cross-sectional study. *J Periodont Res* 2014; 49: 282–289.

- Fiorellini JP, Kim DM, Ishikawa SO. Clinical features of gingivitis. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA editors. Carranza's clinical periodontology. 10th ed., Philadelphia, WB Saunders Company. 2006;362-372
- Fisher MA, Taylor GW. A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. *J Periodontol* 2009;80:16-23.
- Fitzpatrick SG, Katz J. The association between periodontal disease and cancer: A review of the literature. *J Dent* 2010;38:83-95.
- Froy O. Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor-dependent and independent signalling pathways. *Cell Microbiol* 2005; 7: 1387-1397
- Fujii G, Selsted ME, Eisenberg D. Defensins promote fusion and lysis of negatively charged membranes. *Protein Sci.* 1993;2(8):1301-12.
- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003 ;3(9):710-20.
- Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, Ferreira BR, Avila-Campos MJ, Cunha FQ, Silva JS. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol.* 2006;21(1):12-20.
- Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a reappraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res.* 2010;89(12):1349-63.
- Gilliet M., Lande R. Antimicrobial peptide and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Current Opinion in Immunology* 2008; 20, 401-407.
- Giulietti, A., van Etten, E., Overbergh, L., Stoffels, K., Bouillon, R., & Mathieu, C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile: 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 works as anti-inflammatory. *Diabetes research and clinical practice* 2007; 77(1), 47-57.
- Giulietti, Annapaula, et al. "Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile: 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 works as anti-inflammatory." *Diabetes research and clinical practice* (2007):77,1, 47-57.
- Goebel C, Mackay LG, Vickers ER, Mather LE. Determination of defensin HNP-1, HNP-2, and HNP-3 in human saliva by using LC/MS. *Peptides* 2000;21(6):757-65.
- Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, et al. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2009;48(4):418-424.
- Gorr SU. Antimicrobial peptides of the oral cavity. *Periodontol* 2000. 2009;51:152-80.

- Graves, D. T., Jiang, Y., & Genco, C. Periodontal disease: bacterial virulence factors, host response and impact on systemic health. *Current opinion in infectious diseases* 2000;13(3), 227-232
- Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000. A literature review *JADA*. 2000;131:1580-1592.
- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994;65:260-267.
- Guaní-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Terán LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol*. 2010;135:1-11
- Gudmundsson, G. H., Agerberth, B., Odeberg, J., Bergman, T., Olsson, B., & Salcedo, R. The human gene FALL39 and processing of the cathelin precursor to the antibacterial peptide LL-37 in granulocytes. *The FEBS Journal* 1996; 238(2), 325-332.
- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 1994;5(1), 78-111.
- Hart TC, Atkinson JC. Mendelian forms of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2007;45:95-112.
- Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, and Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004;215:31–38.
- Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:103-111.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
- Holick MF. McCollum award lecture, 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619–630.
- Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78.
- Honda, T., Domon, H., Okui, T., Kajita, K., Amanuma, R., & Yamazaki, K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clinical & Experimental Immunology* 2006; 144(1), 35-40.
- Hong SP, Kim MJ, Jung MY, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol* 2008;128:2880-7.
- Hosokawa, I., Hosokawa, Y., Komatsuzawa, H. Innate immune peptide LL-37 displays distinct expression pattern from beta-defensins in inflamed gingival tissue. *Clinical and Experimental Immunology* 2006 ;146, 218-225

- Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007;85:860–868.
- Iacob SA, Panaitescu E, Iacob DG, et al. The human cathelicidin LL-37 peptide has high plasma levels in B and C hepatitis related to viral activity but not to 25hydroxyvitamin D plasma level. *Rom J Intern Med* 2012;50(3):217-223.
- Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes-systematic review. *J Clin Periodontol* 2013;40 Suppl 14:S181-94.
- Ioannidou E, Swede H. Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *J Dent Res* 2011;90:730-4.
- Izadpanah A., Gallo R.L. Antimicrobial Peptides. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;52, 381-390.
- Ji S, Kim Y, Min BM, Han SH, Choi Y. Innate immune responses of gingival epithelial cells to nonperiodontopathic and periodontopathic bacteria. *J Periodontol Res* 2007; 42: 503–510.
- Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2003;74(1):66–75.
- Kayaalp S O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2012;12: 1130-1336.
- Kelsey,S.M.,M.L.J.Makin,M.G.Macey,andA.C.Newland.Alfa -Interferon augments functional and phenotypic characteristics of vitamin D3-induced monocytoid differentiation in the U937 human leukemic cell line. *Leuk. Res* 1990; 14:1027.
- Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000 2001; 25: 8-20.
- Klemetti E, Collin HL, Forss H, Markkanen H, Lassila V. Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 184-188.
- Koczulla R., Von Degenfeld G., Kupatt C, Krotz F., Zahler S., Gloe T. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL37/hCAP-18. *The Journal of Clinical Investigation* 2003; 111, 1665-1672.
- Kornman, Kenneth S. Refractory periodontitis: critical questions in clinical management. *Journal of clinical periodontology* 1996; 23.3: 293-298.
- Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood* 1993;82:1300-1307.
- Krisanaprakornkit S, Kimball JR, Weinberg A, Darveau RP, Bainbridge BW, Dale BA. Inducible expression of human beta-defensin 2 by *Fusobacterium nucleatum* in oral epithelial cells: multiple signaling pathways and role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier. *Infect Immun* 2000; 68: 2907–2915.

- Kuula, H., Salo, T., Pirila, E. Human beta-defensin-1 and -2 and matrix metalloproteinase-25 and -26 expression in chronic and aggressive periodontitis and in peri-implantitis. *Archives of Oral Biology* 2008; 53, 175-186.
- Kweider M, Lowe GDO, Murray GD, et al.. Dental disease, fibrinogen and white cell count;links with myocardial infarction? *Scot Med J* 1993;38:73-74.
- Lagervall, M., Jansson, L., & Bergström, J. Systemic disorders in patients with periodontal disease. *Journal of clinical periodontolog* 2003;30(4), 293-299.
- Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:33-8.
- Lang, P. O., Samaras, N., Samaras, D., & Aspinal, R. How important is vitamin D in preventing infections?. *Osteoporosis International* 2013; 24(5), 1537-1553.
- Lehrer RI, Lichtenstein AK, Ganz T. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu Rev Immunol.* 1993;11:105-28
- Leow L, Simpson T, Cursons R, et al. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia. *Respirology* 2011;16(4):611-616.
- Leung T., Ching , K., kong , A.Circulating LL-37 is biomarker of eczema severity in children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011;286, 34121–34130.
- Lin, R., and J.H.White.The pleio tropic actions of vitamin D .*BioEssays* 2004;26:21
- Lin, R., Y. Nagai, R. Sladek, Y. Bastien, J. Ho, K. Petrecca, G. Sotiropoulou, E. P. Diamandis, T. Hudson, and J. H. White. Expression profiling in squamous carcinoma cells reveals pleiotropic effects of vitamin D3 analog EB1089 signaling on cell proliferation, differentiation and immune system regulation. *Mol. Endocrinol* 2002;16:1243.
- Lindhe, J., Karring, T., & Araújo, M. Anatomy of the periodontium. In *Clinical periodontology and implant dentistry* 2003;3-49.
- Listgarten MA. Nature of periodontal diseases: pathogenic mechanisms. *J Periodontal Res.* 1987;22(3):172–8.
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770.
- Locht C, Simonet M. Bacterial pathogenesis : molecular and cellular mechanisms, Norfolk: Caister Academic Press; 2012.
- Loomer, P. M. (2004). Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 34(1), 49-56.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., and Randall, R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J Biol Chem* 1951;193, 265-275.

- Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36:177-187.
- Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-334.
- Maisetta G, Brancatisano FL, Esin S, Campa M, Batoni G. Gingipains produced by *Porphyromonas gingivalis* ATCC 49417 degrade human-h-defensin 3 and affect peptide's antibacterial activity in vitro. *Peptides* 2011; 32: 10737.
- Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol.* 1999;4:7-19.
- Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 2003;30:761-72.
- Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: A prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:550-8.
- Miyasaki KT, Bodeau AL, Ganz T, Selsted ME, Lehrer RI. In vitro sensitivity of oral, gram-negative, facultative bacteria to the bactericidal activity of human neutrophil defensins. *Infect Immun.* 1990;58(12):3934-40.
- Miyasaki KT, Lehrer RI. Beta-sheet antibiotic peptides as potential dental therapeutics. *Int J Antimicrob Agents.* 1998;9(4):269-80.
- Moon S. J., Fryer A. A., Strange R. C., Ultraviolet radiation: effects on risks of prostate cancer and other internal cancers, *Mutation Research* 571 2005; 207–219.
- Morimoto, M., Mori, H., Murakami, T., Iwanaga, S. (1991) Inhibitory effect of tachyplesin I on proliferation of human immunodeficiency virus in vitro. *Chemotherapy* 2011;37, 206.
- Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Gallo RL. Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva. *J Dent Res.* 2002;81(12):845-50.
- Murakami, T., Niwa, M., Miyata, T., Iwanaga, S. Inhibitory effect of tachyplesin I on horseshoe crab hemocytes. *Chemotherapy* 1991;37,327-334
- Nell, V. P. K., Machold, K. P., Eberl, G., Stamm, T. A., Uffmann, M., & Smolen, J. S. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43(7), 906-914.
- Nemere I, Dormanen MC, Hammond MW, Okamura WH, and Norman AW. Identification of a specific binding protein for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in basolateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *J Biol Chem* 1994;269:23750–23756.
- Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology 2014;904 p.

- Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2002: 398-402
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. Carranza's clinical periodontology: Elsevier health science 2011.
- Norman AW. Sunlight, season skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1108–1110.
- Oliver RC, Tervonen T: Diabetes - a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 1994;65:530-538.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9–11.
- Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):108–20.
- Page, Roy C., and Kenneth S. Kornman. "The pathogenesis of human periodontitis: an introduction." *Periodontology 2000* 1997;9-11.
- Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis* 2007;13:508-12.
- Palfy R., Garglik R., Behuliak M., Kadasi L., Turna J., Celec P. 2009. On the physiology and pathophysiology of antimicrobial peptides. *Molecular Medicine*, 15 (1-2), 51-59
- Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, Velo E, Cahani G, Hajdini M, Pilaca A, Harxhi A, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21 (8): 603-6
- Parker RC, Rapley JW, Isley W, et al. Gingival crevicular blood for assessment of blood glucose in diabetic patients. *J Periodontol* 1993;64:666-672.
- Patel MH, Kumar JV, Moss ME. Diabetes and tooth loss: An analysis of data from the national health and nutrition examination survey, 2003-2004. *J Am Dent Assoc* 2013;144:478-85. 29.
- Peschel A., Jack R.W., Otto M., Collins L.V., Staubitz P., Nicholson G. Staphylococcus aureus resistance to human defensins and evasion of neutrophil killing via the novel virulence factor MprF is based on modification of membrane lipids with l-lysine. *The Journal of Experimental Medicine* 2001;193, 1067-1076.
- Piscoya MD, Ximenes RA, Silva GM, Jamelli SR, Coutinho SB. Maternal periodontitis as a risk factor for prematurity. *Pediatr Int* 2012;54:68-75.
- Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: Oral complication of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:849-67.

- Puklo M, Guentsch A, Hiemstra PS, Eick S, Potempa J. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23(4):328-35.
- Pütsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet* 2002;12;360(9340):1144-9.
- Quayle AJ, Porter EM, Nussbaum AA, Wang YM, Brabec C, Yip KP, Mok SC. Gene expression, immunolocalization, and secretion of human defensin-5 in human female reproductive tract. *Am J Pathol*. 1998;152(5):1247-58.
- Rees TD: The diabetic dental patient. *Dent Clin North Am* 1994;38:447-463.
- Ricardo AC, Athavale A, Chen J, Hampole H, Garside D, Marucha P, et al. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: Results from the third national health and nutrition examination survey. *BMC Nephrol* 2015;16:97.
- Rose FL, Genco JR, Cohen W, Mealey LB *Periodontal Medicine* In Genco JR. Ed. Risk factors for periodontal disease. B.C. Decker Inc. Hamilton, London, Saint Louis 2000; 11-33
- Rose FL, Genco JR, Cohen W, Mealey LB *Periodontal Medicine* In Kornman SK, Newman GM ed. Role of genetics in assessment, risk, and management of adult periodontitis. B.C. Decker Inc. Hamilton, London, Saint Louis 2000;45-62.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012; 33(3): 456-492.
- Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol* 2000. 2004;34:57-83.
- Sanchez AR, Kupp LI, Sheridan PJ, Sanchez DR. Maternal chronic infection as a risk factor in preterm low birth weight infants: the link with periodontal infection. *J Int Acad Periodontol*. 2004;6(3):89-94.
- Schauber J, Richard L.G. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:261-266.
- Seppala B, Ainamo J: A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994;21:161-165.
- Sergio A, Lipkin Lm. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3:601-604.
- Shen TC, Chang PY, Lin CL, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, et al. Risk of periodontal diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2047.

- Shin JE, Choi Y. Treponema denticola suppresses expression of human beta defensin-2 in gingival epithelial cells through inhibition of TNF alpha production and TLR2 activation. *Mol Cells* 2010;29(4):407-12.
- Skrabic V, Zemunik T, Situm M, Terzic J. Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes in the Dalmatian population. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 31-35.
- Slade GD, Offenbacher S, Bexk JD, Heiss G, Pankow JS. Acute phase Inflammatory Response to Periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000;79:49-57.
- Slominski, A., J. Wortsman. 2000. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr. Rev.* 21: 457.
- Smet K.D., Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnology Letters* 2005;47, 13337-13347.
- Sperandio, B., Regnault, B., Guo, J., Zhang, Z., Stanley, S. L., Sansonetti, P. J., & Pédrón, T. Virulent *Shigella flexneri* subverts the host innate immune response through manipulation of antimicrobial peptide gene expression. *Journal of Experimental Medicine* 2008; 205(5), 1121-1132.
- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;28;76(2):301–14.
- Srivastava, Maya D.; Ambrus, Julian L. Effect of 1, 25 (OH) 2 Vitamin D3 analogs on differentiation induction and cytokine modulation in blasts from acute myeloid leukemia patients. *Leukemia & lymphoma* 2004;45.10: 2119-2126.
- Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 2002;88:259–66.
- Taylor, G. W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of Periodontology* 2001;6(1), 99-112.
- Tetlow, L. Woolley, D. E. Effects of 1 α , 25dihydroxyvitamin D 3 on matrix metalloproteinase and prostaglandin E 2 production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Research & Therapy* 1999; 1(1), S21.
- Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:450-4.
- Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000; 71:1492-1498..
- TJ Oh, Bashutski J, Giannobile WV. The interrelationship between osteoporosis and oral bone loss. *Grand Rounds Oral Syst Med* 2007; 2.

- Tzeng Y.L., Ambrose K.D., Zughailer S., Zhou X., Miller Y.K., Shafer W.M., Stephens D.S. Cationic antimicrobial peptide resistance in *Neisseria meningitidis*. *Journal of Bacteriology* 2005;187 (15), 5387-5396.
- Uitterlinden, A. G., Fang, Y., van Meurs, J. B., Pols, H. A., & van Leeuwen, J. P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338(2), 143-156.
- Van Etten, E., & Mathieu, C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2005; 97(1-2), 93.
- Van Winkelhoff, A. J. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics. 2003.
- Vardar- Sengul, S., Demirci, T., Sen, B. H., Erkizan, V., Kurulgan, E., & Baylas, H. Human β defensin- 1 and- 2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. *Journal of periodontal research* 2007;42(5), 429-437.
- Vardar- Sengul, S., Demirci, T., Sen, B. H., Erkizan, V., Kurulgan, E., & Baylas, H. (2007). Human β defensin- 1 and- 2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. *Journal of periodontal research*, 42(5), 429-437.
- Vardar-Sengul, S., Demirci, T., Sen, B.H., Erkizan, V., Kurulgan, E., Baylas, H. Human beta defensin-1 and -2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. *Journal of Periodontal Research* 2007;42, 429-437
- Vordenbaumen SR, Fischer-Betz D, Timm O, Sander G, Chehab J, Richter E, Bleck M, Schneider. Elevated levels of human beta-defensin 2 and human neutrophil peptides in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19: 1648-1653.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684–696.
- Wang G, Li X, Wang Z. APD2: the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design. *Nucleic Acids Res.* 2009 ;37,933-7.
- Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, et al. Direct and indirect induction by 1,25dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 2010;285:2227-2231.
- Wang, T. T., Nestel, F. P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., ... & White, J. H. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *The Journal of Immunology* 2004;173(5), 2909-2912.
- Wayse V, Yousafzai A, Morgan K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 Y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-567.
- Williams A.J.F., Gallup J.M., Romero R.R., Brodgen K.A., Ackermann M.R. Increasing anionic peptide distribution and intensity during progression and resolution of

- bacterial pneumonia. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2002; 9 (1), 28-32.
- Yamazaki K, Yoshie H, Seymour GJ. T cell regulation of the immune response to infection in periodontal diseases. *Histopathol.* 2003;18:889-896.
- Yılmaz, D. Diabetes Mellitus ve Kronik Periodontitisin Dişeti Dokularında Antimikrobiyal Peptid Ekspresyonu Üzerine Etkileri 2014.
- Yoshihara A, Seida Y, Hanada N : The relationship between bone mineral density and the number of remaining teeth in community-dwelling older adults. *J Oral Rehabil* 2005; 32: 735-740.
- Yoshio H, Lagercrantz H, Gudmundsson GH, Agerberth B. First line of defense in early human life. *Semin Perinatol* 2004;28: 304-311.
- Zaiou M., Nizet V., Gallo R.L. Antimicrobial and protease inhibitory functions of the human cathelicidin (hCAP18/LL-37) prosequence. *Journal of Investigative Dermatology* 2003;120, 810-6.
- Zhang C, Zhao L, Ma L, et al. Vitamin D status and expression of vitamin D receptor and LL-37 in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Diğ Dis Sci* 2012;57(1):182188.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ali Batuhan BAYIRLI

Doğum Yeri: Kırklareli

Doğum Tarihi: 19.07.1991

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Sıdika İlköğretim Okulu, 2005

Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi, 2009

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2014

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji
Anabilim Dalı, 2018

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, 2018

E-posta: alibatuhan.bayirli@omu.edu.tr