

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ
ANABİLİM DALI

**AGRESİF ve KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE
SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Emrah ANBARCIOĞLU

**Samsun
Aralık-2012**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ
ANABİLİM DALI

**AGRESİF ve KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE
SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Emrah ANBARCIOĞLU

Danışman: Doç. Dr. Tuğrul KIRTILOĞLU

**Samsun
Aralık-2012**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan, doktora eğitimim boyunca desteğini her zaman arkamda hissettiğim, bizleri her konuda dinleyip yardımcı olan Sayın hocam Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ'e,

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösterip destekleyen, tezimin her aşamasında emeğini ve yardımını esirgmeden yanımda olan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Tuğrul KIRTILOĞLU'na,

Endokrinoloji bölümündeki her türlü çalışma imkanını sağlayan, çalışmam süresince yardımını esirgemeyen Sayın hocam Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Tezimin istatistiksel analizlerini büyük bir titizlikle gerçekleştiren, Sayın hocam Prof. Dr. Cihad DÜNDAR'a,

Çalışmamın gerçekleştirilebilmesi için destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve Proje Yönetim Ofisine,

Doktora eğitim süresince teorik ve pratik tüm birikimlerini benimle paylaşan OMÜ Periodontoloji A.D. öğretim üyelerine,

Arkadaşlıklarını ve yardımlarını esirgemeyen, bu süreçte bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla bana güç veren, maddi ve manevi destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan sevgili eşim Elif ANBARCIOĞLU'na, anneme, babama, kardeşime ve tezimin hazırlanması sırasında emeği geçen herkese teşekkür ederim.

ÖZET

AGRESİF ve KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: D vitamini birçok enflamatuvar hastalıkta ilişkilidir ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Serum 25 (OH) D'nin potansiyel olarak periodontal hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı agresif periodontitis, kronik periodontitis, periodontal sağlıklı bireyler ve d vitamini eksikliği görülen bireylerdeki serum 25(OH)D seviyesini belirleyerek bu bireylerin periodontal durumlarını ölçmektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışma 30 agresif periodontitis, 30 kronik periodontitis, 30 d vitamini eksikliğine sahip birey ve 15 periodontal sağlıklı bireyi içermektedir. Hastaların tümü sistemik olarak sağlıklı bireyler arasından seçildi. Kan örnekleri Mart ve Nisan aylarında toplandı. Periodontal ölçümler cep derinliği, ataşman seviyesi, plak ve sondalamada kanama indeksi ölçümlerini içermektedir.

Bulgular: Agresif periodontitisli bireylerin serum 25(OH)D seviyeleri, sağlıklı kontrol ve kronik periodontitisli bireylere kıyasla düşük bulunmuştur ($11,07 \pm 4,3 \text{ ng/ml}$ 'e karşı $15,26 \pm 4,3 \text{ ng/ml}$ - $15,33 \pm 5,8 \text{ ng/ml}$; $P < 0,05$). Agresif periodontitisli ve D vitamini eksikliği görülen bireylerdeki plazma albumin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulundu ($4,70 \pm 0,2$ - $4,69 \pm 0,3$ 'e karşı $5,00 \pm 0,2 \text{ gr/dl}$; $P < 0,05$). D vitamini eksikliğine sahip bireylerin ortalama klinik ataşman seviyesi, gingival indeks ve sondalamada kanama indeksi değerleri periodontal sağlıklı bireylere kıyasla yüksek bulundu.

Sonuç: Düşük serum 25(OH)D seviyesi periodontal hastalığın hızı ve şiddetini arttıran nedenlerden biri olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ataşman kaybı; D vitamini; Fosfor; Kalsiyum; Periodontitis.

**Emrah ANBARCIOĞLU, Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Aralık-2012**

ABSTRACT

EVALUATION of SERUM VITAMIN D LEVELS in AGGRESSIVE and CHRONIC PERIODONTITIS SUBJECTS

Objective: Vitamin D is associated with a number of inflammatory diseases and plays a significant role in regulating bone metabolism. Serum 25(OH)D was demonstrated to be potentially associated with periodontal disease.

The purpose of this study was to compare of serum 25(OH)D levels in aggressive and chronic periodontitis subjects with healthy subjects and to evaluate the periodontal status of subjects with vitamin d deficiency. Furthermore serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, albumin and parathormone levels are examined.

Material and Method: 30 patients with generalized AgP, 30 patients with chronic periodontitis, 30 patients with vitamin d deficiency and 15 healthy controls were included in this study. None of the subjects were medically compromised. Blood samples were collected in March and April. Periodontal examination consisted of probing depth, attachment level, plaque and bleeding on probing index measurements.

Results: Plasma 25(OH)D levels in patients with AgP were lower than those of healthy controls and patients with chronic periodontitis ($11.07 \pm 4.3 \text{ ng/ml}$ versus $15.26 \pm 4.3 \text{ ng/ml}$ - $15.33 \pm 5.8 \text{ ng/ml}$; $P < 0.05$). Plasma albumin concentrations in patients with AgP and vitamin d deficiency were lower than those of healthy controls (4.70 ± 0.2 - 4.69 ± 0.3 versus $5.00 \pm 0.2 \text{ gr/dl}$; $P < 0.05$). Clinical attachment level, gingival index and bleeding on probing scores with patients with vitamin D deficiency are higher than those of healthy controls.

Conclusion: Low serum 25(OH)D concentrations may be one of the reasons of increase the severity and destruction of periodontal disease.

Keywords: Attachment loss; Calcium; Periodontitis; Phosphorus; Vitamin D.

Emrah ANBARCIOĞLU, Ph.D. Thesis
University of Ondokuz Mayıs Samsun, December-2012

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP: Agresif Periodontitis

BOP: Sondalamada kanama

CAMP :cathelicidin antimicrobial peptide

CSF: Koloni stimüle edici faktör

CYP24A1: 25 hidroksivitamin D 24-hidroksilaz

CYP27A1 : sterol 27-hydroxylase

CYP2R1: vitamin D 25-hydroxylase

CYP27B1: 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase

GI: Gingival indeks

HVDRR: herediter vitamin D dirençli rikets

KAS: Klinik ataşman seviyesi

KP: Kronik Periodontitis

PI: Plak indeksi

PTH : Parathormon

RFLP: Restriksiyon parçacık uzunluğu polimorfizmi

RXR : Retinoid X reseptörü

SCD: Sondalanan cep derinliği

TLR: Toll Like Receptor

TRPV6: transient receptor potential vanilloid type6

VDR : Vitamin D reseptörü

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Periodontal Hastalık	2
2.1.1 Kronik Periodontitis	3
2.1.2 Agresif Periodontitis	4
2.2. D Vitamini Fizyolojisi	6
2.3.1 D Vitamini Reseptörü (VDR)	9
2.3.2 VDR Polimorfizmleri ve Periodontal Hastalıklar	12
2.4. D Vitamininin Biyolojik Etkileri	13
2.4.1. D Vitamini ve İmmün Sistem	13
2.4.2 Kemik Metabolizmasındaki Faktörler ve D vitamininin Rolü	16
2.4.3 D Vitamini ve Kemik Metabolizması	19
2.4.4 D Vitamininin Diğer Dokulara Etkisi	23
2.4.5 D Vitamini ve Periodontal Hastalık İlişkisi	25
2.5.1 D Vitamini Seviyesinin Tespit Edilmesi	26
2.5.2 D Vitamininin Eksikliği ve Yetersizliğinin Tespit Edilmesi	27
2.6. D vitamini Eksikliğinde Görülen Belirti ve Bulgular	30
2.7. D Vitamini Kaynakları	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1. Çalışma Grupları	34
3.2. Periodontal Değerlendirme	35
3.3 İstatiksel Analizler	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Özellikler	37
4.2. Klinik Periodontal Bulgular	37
4.3. Laboratuar Bulguları	39
5.TARTIŞMA	41

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	69

1.GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, diş üzerinde ve çevresinde kolonize olan patojen mikroorganizma türlerine ve bu mikroorganizmaların sebep olduğu konak cevabına bağlı olarak oluşan, dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde meydana gelen periodontal dokuların yıkımı ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır. Mikroorganizmaların varlığı periodontal hastalığın başlamasında 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).

D vitamininin kalsiyum düzeyinin düzenlenmesi başta olmak üzere kemik mineral metabolizmasında rol alması (Holick,1996; Kaye, 2007), enflamasyonla ilişkili sitokinlerin salınımıyla karakterize birçok enflamatuvar hastalıkta önemli rol oynaması (Tetlow ve Woolley, 1999; Srivastava ve Ambrus, 2004; Giuliatti ve ark., 2007) immünomodulatör etkileri ve bazı otoimmün hastalıklarla ilişkisinin gösterilmesi(Mathieu ve Adorini, 2002; Uitterlinden ve ark., 2004; Van Etten ve Mathieu, 2005) nedeniyle periodontal hastalıklar için bir araştırma konusu haline gelmiştir.

Periodontal hastalıklar multifaktöriyel hastalıklardır ve tedavileri de bu faktörlerin elimine edilmesine dayanır. Kemik ve mineral metabolizmasında çok önemli bir yere sahip olan D vitamininin de periodontal hastalıklar üzerine etkisinin anlaşılması ile tedavi etkinliği açısından önemli bir adım atılabilir.

Çalışmamızda agresif periodontitisli bireyler ve generalize kronik periodontitisli bireylerde D vitamini düzeyini periodontal sağlıklı bireylerle kıyaslamamızın yanı sıra D vitamini eksikliği görülen bireylerdeki periodontal sağlığı değerlendirmeyi planlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Periodonsiyum, dişi destekleyen dokular olan dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinin oluşturduğu bir bütündür. Bu doku da meydana gelen hastalıklar periodontal hastalık olarak isimlendirilir (Lindhe ve ark., 2003). ‘Periodontal hastalık’ terimi hem gingivitis hem de periodontitis durumlarını kapsayan bir tanımlamadır. Periodontal hastalıklar, dişleri destekleyen alveol kemiği, periodontal ligament ve sement dokusunun yıkımıyla karakterize, patojen mikroorganizmalar ve konak arasındaki kompleks ilişkilere bağlı olarak gelişen hastalıklardır.

1999’da Uluslar arası alıştay da kabul edilen sınıflandırmaya göre periodontal hastalıklar;

1. Dişeti Hastalıkları
2. Kronik Peridontitis
3. Agresif Periodontitis
4. Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen Periodontitis
5. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
6. Periodonsiyumun Abse Oluşumları
7. Endodontik Lezyonlarla Birlikte Görülen Periodontitis
8. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite ve Durumlar’dır.

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 (Kinane, 2001). Gingivitiste iltihabi yanıt sadece dişeti dokusuyla sınırlıdır.

Periodontitis cep oluşumu, dişeti çekilmesi veya ikisinin beraber izlendiği klinik durum ile karakterize, spesifik mikroorganizmaların veya mikroorganizma

gruplarının neden olduğu, periodontal ligament ve alveol kemiği yıkımıyla sonuçlanan diş destek dokularının enflamatuvar hastalığıdır (Novak, 2002).

2.1.1. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis bir enfeksiyon hastalığı olup, dişeri destekleyen dokularda enflamasyon varlığı ile karakterizedir, bu durum progresif tarzda ataşman ve kemik kaybına yol açar. Daha önceleri erişkin periodontitis veya kronik erişkin periodontitis olarak bilinen kronik periodontitis en sık rastlanan periodontitis tipidir. Genel olarak yavaş ilerleyen bir hastalık olarak kabul edilir. Buna karşılık diyabet, sigara kullanımı ve stres gibi, bakteriyel plak birikimine karşı oluşan konak cevabını değiştiren sistemik veya çevresel faktörlerin varlığında hastalık daha hızlı ilerler. Kronik periodontitis genellikle erişkinlerde görölmesine karşın kronik plak ve diş taşı birikimine bağlı olarak çocuklarda ve adölesan döneminde bulunan gençlerde de görölabilir. Bu gözleme bağlı olarak hastalığın adı erişkin periodontitisten kronik periodontitise çevrilmiştir (Novak ve Novak, 2006).

Kronik periodontitiste görölün klinik bulgular;

- Supra ve subgingival plak formasyonu ve bu durumla beraber izlenen diştaşı
- Dişetinde enflamasyon,
- Cep formasyonu,
- Periodontal ataşman ve alveolar kemik kaybıdır.

Kronik periodontitiste periodonsiyumda görölün yıkımın şiddeti zamanla ilişkilidir. Hastalık süresi uzadıkça, yıkım miktarı artmaktadır. Artan yaşla birlikte ataşman ve kemik kaybı artar. Hastalık genel olarak yavaş ilerler ancak sistemik, çevresel veya kişisel faktörler hastalığın seyrini etkileyebilir. Kronik periodontitis herhangi bir zamanda başlayabilir, kronik plak ve diş taşı birikimi varsa ilk belirtiler adölesan dönemde ortaya çıkabilir. Bununla beraber yavaş ilerleme özelliğinden dolayı hastalık otuzlu yaşların ortalarında veya daha sonraları klinik olarak önemli hale gelir (Novak ve Novak, 2006).

Hastalık, dağılımı göz önünde bulundurarak lokalize ve generalize kronik periodontitis olarak ikiye ayrılır

Lokalize Periodontitis: Ağızdaki bölgelerin %30'dan azında ataşman ve kemik kaybı vardır.

Generalize Periodontitis: Ağızdaki bölgelerin %30'dan fazlasında ataşman ve kemik kaybı vardır.

2.1.2. Agresif Periodontitis

Agresif Periodontitis genellikle 30 yaş altı ve sistemik sağlıklı bireyleri etkiler. Agresif periodontitis, kronik periodontitisten hastalığın başlama yaşı, hastalığın ilerleme hızı, subgingival mikrofloranın yapısı ve kompozisyonu, konak cevabındaki değişiklikler ve ailesel yatkınlık gibi farklılıklarıyla ayrılır (Hart, 1996). Agresif periodontitis daha önceleri juvenil periodontitis ve hızlı ilerleyen periodontitis olarak tanımlanan hastalıkları içine alır.

Agresif Periodontitis dağılımına göre; *Lokalize* ve *Generalize* olmak üzere ikiye ayrılır.

Lokalize Agresif Periodontitiste (LAP) görülen klinik bulgular;

- Genel olarak puberte çağında başlar
- Birinci molar ve kesici dişlerde interproksimal ataşman kaybı vardır
- Birisi birinci molar olmak üzere en azından iki daimi dişte tutulum vardır ve olay birinci molar ve kesiciler dışında en fazla iki dişi daha etkileyebilir.
- Dişler üzerindeki lokal birikintiler mevcut yıkımı açıklayamayacak kadar azdır (Waerhaug, 1976; Lang, 1999).

Lokalize Agresif Periodontitiste görülen radyolojik bulgular: LAP'in klasik özelliği puberte döneminde olan ve diğer yönlerden sağlıklı çocuklarda birinci molar ve kesici dişlerde alveoler kemikte görülen vertikal kayıptır. Radyolojik olarak, ikinci premoların

distal yüzeyinden ikinci moların mezial yüzeyine kadar uzanan ark şeklinde alveolar kemik kaybı görülür (Miller, 1948).

Generalize Agresif Periodontitiste (GAP) görülen klinik bulgular;

- Genel olarak 30 yaş altı bireylerde görülür.
- Generalize interproksimal alveolar kemik kaybı ile karakterizedir.
- Birinci molarlar ve kesiciler dışında en az üç daimi dişi daha etkiler.
- Generalize agresif periodontitiste iki tip dişeti cevabı görülür. Birinde akut ve şiddetli inflamasyon özellikleri vardır. Diğer tipte ise dişeti pembedir, enflamasyon yoktur ve nadir olarak dişetinde pürüklülük vardır. Buna rağmen sondalamada derin periodontal cepler tespit edilir (Page ve ark., 1983; Lang, 1999).

Generalize Agresif Periodontitiste görülen radyolojik bulgular: GAP'te radyolojik görünüm dentisyondaki dişlerin büyük kısmını etkileyen ileri kemik kaybı ile karakterize olan bir durum ile az sayıda dişin ve çok şiddetli kemik kaybının bulunduğu bir tablo arasında değişkenlik gösterebilir. Farklı zamanlarda alınan radyograflar arasında görülen fark hastalığın agresif tabiatını ortaya koyar. Page ve ark., GAP olan vakalarda bazı bölgelerde dokuz haftalık bir süre içerisinde %25-60 arasında kemik kaybı görüldüğünü buna karşın hastaların bazı bölgelerinde hiç kemik kaybı meydana gelmediğini rapor etmişlerdir (Page ve ark., 1983).

Lokalize Agresif Periodontitis ve Generalize Agresif Periodontitis'in bazı ortak özellikleri bulunmaktadır (Lang ve ark., 1999):

- Periodontitis varlığı haricinde hastalar sistemik olarak sağlıklıdır.
- Hızlı ataşman kaybı ve kemik yıkımı görülmektedir (Baer, 1971).
- Ailesel geçiş özelliği bulunmaktadır (Spector ve ark., 1985; Stabholz ve ark., 1998).
- Periodontal doku yıkımının miktarı mikrobiyal birikinti miktarı ile orantılı değildir (Baer, 1971; Listgarten, 1976).

- Agregatibacter actinomycetemcomitans (*A.a.*) yüksek oranda bulunmaktadır.
- Bazı toplumlarda Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) oranları da artabilmektedir (Albandar ve ark., 1997; Slots ve Ting, 1999).
- Fagosit anomalileri olabilmektedir (Lavine ve ark., 1979; Van Dyke ve ark., 1983).
- Prostaglandin-E2 (PGE2) ve interlökin-1(IL-1) seviyeleri artmaktadır. Aşırı yanıt veren makrofaj fenotipi bulunabilmektedir (Masada ve ark., 1990; Offenbacher ve ark., 1993).
- Ataşman ve kemik kaybının ilerlemesi kişiye özgüdür.

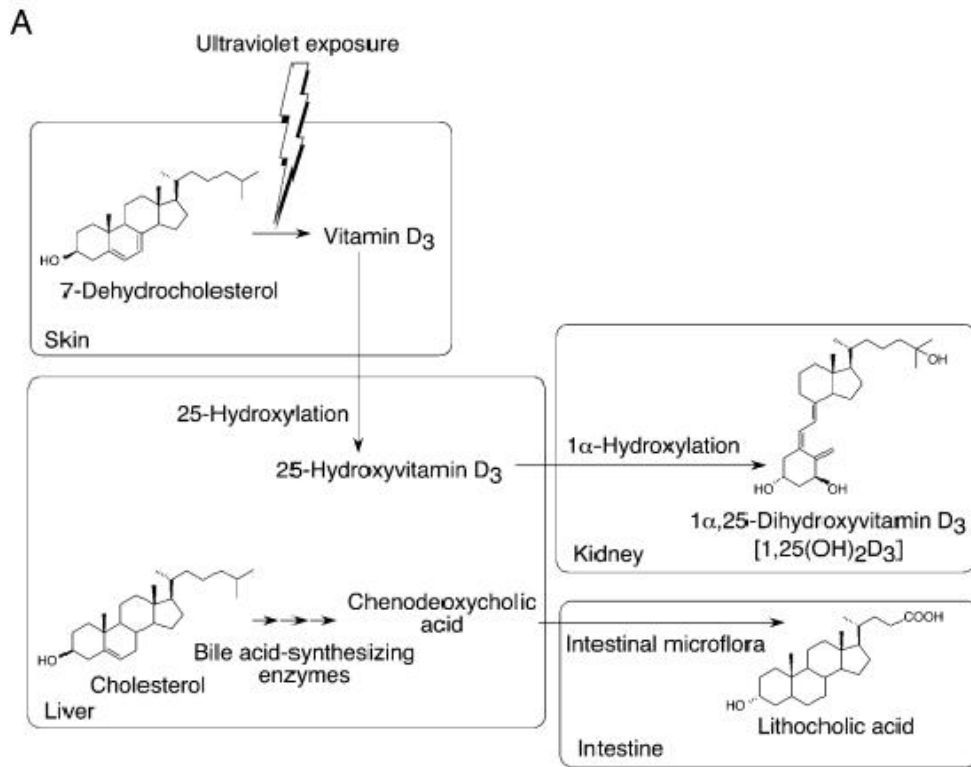
2.2. D Vitamini Fizyolojisi

Vitaminler genel olarak vücutta yapılmayıp dışarıdan alınması gereken ve enzim tepkimelerinde bir yardımcı gibi rol oynayan bileşiklerdir. D vitamini ise farklı olarak vücutta yapılabilen bir vitamindir (Holick, 2004). D vitamini, adını 20.yüzyılın ilk bölümünde balık yağının antirakitik etkisinin keşfedilmesinden sonra almıştır. Balık yağında bulunduğundan şüphelenilen vitamin A, B ve C daha önceden bulunduğu için 'D' olarak adlandırılmıştır (Welsh ve ark., 2000).

Vitamin D terimi spesifik olarak iki prekürsörü ifade eder: vitamin D3 (kolekalsiferol) ve vitamin D2 (ergokalsiferol). Vitamin D3 veya kolekalsiferol, güneş ışığı veya ultraviyole ışını etkisiyle deride yapılan şekli, Vitamin D2 veya ergokalsiferol ise güneşe maruz kalan bitkilerle veya bitki içerikleri ve yiyeceklerle alınan şeklidir. (Holick, 1990; Vieth, 2004).

Vitamin D3 deride hücre membranlarında UVB (ultraviolet-B) spektrumunda (290-320 nm) UV radyasyonuna maruz kaldıktan sonra 7-dehidrokolesterol-den (DHK) sentezlenir (Holick, 1981). Vit D2 bitkisel kökenli, ekzojen olarak ergosterolün radyasyonla üretilmesiyle oluşan bir vitamindir ve diyetle alındıktan sonra dolaşıma geçer. Vit D3'de vit D2 gibi yiyeceklerde (örneğin vitamin D3 balık yağında vardır) ve vitamin takviyelerinde bulunur ve gastrointestinal (Gi) sistemden emilerek dolaşıma geçebilir (Rapuri ve ark., 2004).

D vitamini, kemik ve kalsiyum metabolizması, hücre büyümesi ve farklılaşması, immünite ve kardiyovasküler fonksiyon gibi birçok fizyolojik olayda rol alır (Makhisima ve Yamada, 2005; Nagpal ve ark., 2005). D vitamini bir sekosteroiddir. Bu yapı standard steroid yapısının B halkasının ayrılmasıyla ve kolesterol sentezinde ara madde olan 7-dehydrokolesterol'den veya besinsel kaynaklardan sentezlenir (Jones ve ark., 1998) . Güneş ışığına maruz kalan derideki ultraviyole ışınları 7dehydrokolesterol'un fotokimyasal reaksiyonunu tetikler ve bu da sekosteroid vitamin D3 (cholecalciferol) oluşumunu sağlar (Şekil 1) (Amano ve ark., 2009).



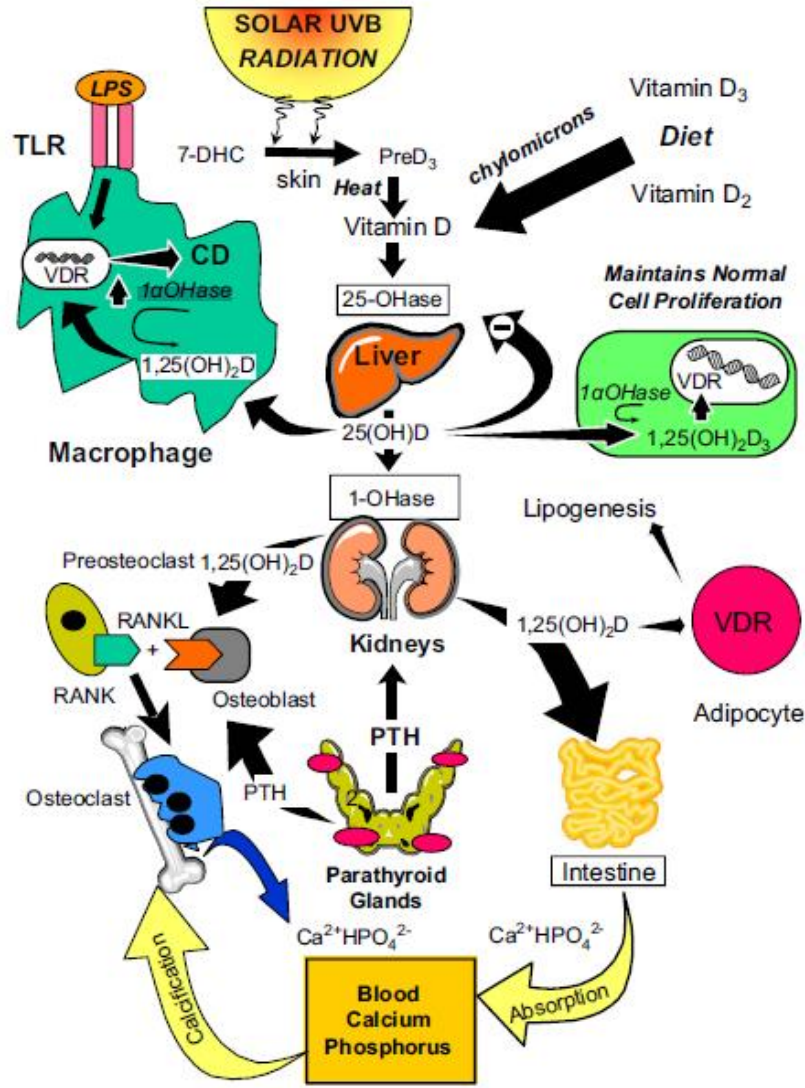
Şekil 1. VDR ligandların sentezi (Amano ve ark., 2009'dan).

Vitamin D3, dolaşımdaki D vitamininin ana formu olan 25-hidroxyvitamin D3'ü sağlayan hepatic vitamin D3-hydroxylases, sterol 27-hydroxylase (CYP27A1) ve vitamin D 25-hydroxylase (CYP2R1) tarafından 25. pozisyonda hidroksile edilir (Cheng ve ark., 2003). 25-hidroxyvitamin D3 (25-hidroksikolekalsiferol-vitamin D'nin dolaşımdaki ana formu), 25-hidroxyvitamin D 1 α -hydroxylase (CYP27B1) tarafından 1 α pozisyonunda hidroksile edilir. Bu reaksiyonla böbreklerde aktif metabolit 1,25

dihidroksivitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃; 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol veya kalsitriol] düzenlenir ve meydana gelir (Amano ve ark., 2009) (Şekil 2).

Diyetle alınan vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃ aynı aktivasyon süreciyle karaciğerde 25-hidroksilasyon içeren ve böbreklerde 1 α -hidroksilasyonla birlikte aktif metabolitler olan 1,25(OH)₂D₃ ve 1,25(OH)₂D₂ dönüşür (Jones ve ark., 1998). Bu moleküller vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır. VDR bağırsak, kemik, böbrek ve paratiroid bezler gibi kalsiyum homeostazının hedef organlarında yüksek derecede ekspresyona sahiptir (Haussler ve ark., 1998). VDR çalışmayan farelerde yapılan çalışmalar vitamin D'nin hem kalsiyum ve kemik hastalıklarını önlemede hem de kanseri, enfeksiyonu ve kardiyovasküler hastalıkları önlemede rolü olabileceği göstermektedir (Makhisima ve Yamada, 2005; Nagpal ve ark., 2005; Giovanucci ve ark., 2006; Wang ve ark., 2008).

Özetle 1,25(OH)₂D₃, Bağırsaklarda; kalsiyum ve fosfat emilimini artırır, toksik safra asitlerinin katabolizmasını artırır. Kemikte; kemik kalsifikasyonu ve emilimi artırır. Paratiroid Bezlerde; PTH sentezi ve salınımını artırır. İmmün sistemde; immün cevabı düzenler, doğuştan gelen bağışıklığı uyarır. Kardiyovasküler sistemde; Renin-angiotensin sistemini düzenler. Kanser Hücrelerinde; proliferasyonu inhibe eder, farklılaşmayı azaltır (Amano ve ark., 2009).



Şekil 2. D vitamininin biyolojik fonksiyonları ve metabolizması (Holick, 2009'dan)

2.3.1 D Vitamini Reseptörü (VDR)

VDR, transkripsiyon faktörünün nuclear reseptör üst familyasına aittir (Makishima, 2005). 48 tane insan nuclear reseptörü belirlenmiş ve bunlar, ligand bağlama karakterlerine göre 3 grupta toplanmıştır. Steroid hormon reseptörleri (homodimer olarak hareket ederler ve endokrin sinyallerini yönetirler) birinci gruptur ve östrojen, progesteron, androjen, glukokortikoid ve mineralkortikoid reseptörleridir. İkinci grup başlangıçta orphan reseptörleri olarak tanınan metabolik sensörlerdir (Shulman ve Mangelsdorf, 2005). Yağlı asitler, safra asitleri oksisteroller ve xenobiotikler bu reseptör sınıfının ligandlarıdır. Bu metabolit algılama reseptörleri,

heterodimerleri retinoid X reseptörleri (RXR) ile oluştururlar. Orphan reseptörlerinin üçüncü grubunun fizyolojik ligandları bilinmiyor ve muhtemelen fosforilasyonu içeren liganda bağlı mekanizmalarla düzenleniyorlar.

VDR'nin hem endokrin sinyal 1,25(OH)₂D₃ hem de lithocholic asit gibi metabolitlere olan cevabı VDR'nin hem hem endokrin reseptörü hem de metabolik sensör olarak fonksiyon yaptığını gösterir (Makishima ve Yamada, 2005).

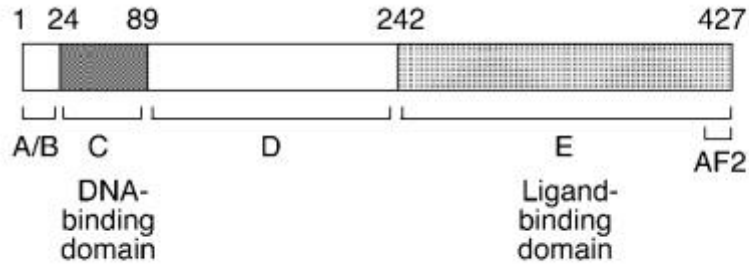
Diğer nuclear reseptörler gibi insan VDR proteininin organizasyonu 5 bölüme ayrılır (A-E) (Şekil 3). C bölümü iki çinko parmakla bir DNA bağlayıcı alan içerir. Bu bölüm üst familya üyeleri arasındaki en güçlü homoloji dizisine sahiptir. C terminali ligand bağlayıcı alan (E bölümü) heterodimerizasyon ara yüzünü şekillendirir ve aktivasyon fonksiyon 2 (AF2) olarak bilinen liganda bağlı transaktivasyon alanını içerir. N-terminal A/B alanı, AF1 olarak bilinen ligandan bağımsız transaktivasyon alanını içerir. AF1 alanı steroid hormon reseptörlerinin spesifik doku fonksiyonun da rol oynar ve VDR'nin AF1 fonksiyonu kısa A/B bölümünden dolayı muhtemelen kısıtlıdır (Haussler ve ark., 1998).

VDR, RXR ile bir heterodimer şekillendirir ve bu RXR ligand aktivasyonuna serbest değildir (Shulman ve ark., 2004). VDR hem stoplazma ve hem de çekirdekte lokalizedir ve çekirdekteki 1,25(OH)₂D₃'e bağlanma cevabını hızlandırır (Michigami ve ark., 1999). VDR-RXR heterodimeri üç nükleotid (DR3) tarafından bölünen iki hexanükleotid (AGGTCA veya ilişkili bölümü) direk cevap motifini oluşturan DNA cevap elamanına muhtemelen bağlanır (Şekil 4) (Haussler ve ark., 1998). DR3 VDR bağlayıcı eleman 25 hidroksivitamin D 24-hidroksilaz (CYP24A1), calbindin D_{9k}, cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) ve transient receptor potential vanilloid type6 (TRPV6) 'yı içeren birçok hedef genin düzenleyici alanında tespit edilmiştir. Hekzanükleotid motifinin dışa dönük tekrarı, insan CYP3A4 geninin ekspresyonunu düzenleyen bir başka VDR bağlayıcı eleman olan altı nükleotid (ER6) tarafından bölünür (Thummel ve ark., 2001). VDR DNA bağlayıcı alanın çinko parmaklarındaki mutasyonlar hedef gen indüksiyon eksikliğine bağlı herediter vitamin D dirençli rikets'e (HVDRR) sebep olur (Haussler ve ark., 1998).

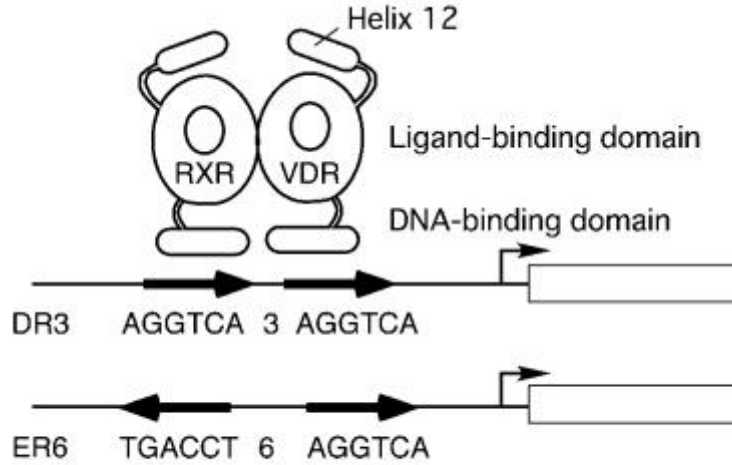
VDR'yi içeren nuclear reseptörler kofaktör bağlayıcı alanda ve ligand bağlayan AF2 alanı üzerinde kofaktör komplekslerinin dinamik değişiklikleriyle sonuçlanan yapısal düzenlemelerde konformasyonel değişikliğe uğrar (Rosenfeld ve ark., 2006). Ligand eksikliğinde korepresörler; helix 3, loop 3-4, helices 4/5 ve heliks 11 in parçalarından oluşan AF2 yüzeyine bağlanırlar. Ligand bağlayıcılar helix 12'yi yeniden pozisyonlandırarak AF2 yüzeyinde değişikliğe sebep olurlar (Şekil 4) bu da nuclear reseptörlerin spesifik genlerin transkripsiyonunu uyarmasına izin vererek korepresörlerin afinitesini azaltır ve koaktivatör toplanması için afinitiyi artırır.

Kofaktör kompleksleri 3 fonksiyonel kategoriye ayrılmışlardır (Kim ve ark., 2007). Kofaktör komplekslerinin ilk üyesi transkripsiyonu, RNA polimeraz II ve genel transkripsiyon faktörlerinin ilişkileri aracılığı ile düzenler. Kofaktör komplekslerinin ikinci üyesi asetilasyon veya deasetilasyon ile histone uçlarını modifiye eder. Komplekslerin üçüncüsü ATP'ye bağlı dinamik kromatin remodelasyonunda yer alır.

Ligand bağlı VDR sadece transaktivasyonda değil transrepresyonu yöneten bazı olaylar da yer alır (Kato ve ark., 2007). Kofaktör komplekslerinin dinamik ve koordineli ilişkisi ve VDR transkripsiyonun düzenlenmesi için gereklidir (Amano ve ark., 2009).



Şekil 3. İnsan VDR 427 amino asitten meydana gelir



Şekil 4. VDR-RXR heterodimeri hedef genin promoter bölgesindeki ER6 ve DR3 elemanlarına bağlanır

2.3.2 VDR Polimorfizmleri ve Periodontal Hastalıklar

HVDRR'den sorumlu VDR'nin fonksiyon kaybıyla beraber görülen mutasyonları; böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm, osteoporoz, kanser, nefrolitiazis, diabet ve periodontal hastalıkları içeren birkaç hastalıkla VDR restriksiyon parçacık uzunluğu polimorfizmi (restriction fragment length polymorphism- RFLPs) ilişkisi rapor edilmiştir (Valdivielso ve Fernandez, 2006; Meng ve ark., 2007). RFLPs BsmI, Tru91, TaqI, EcoRV ve ApaI 8 ve 9 exonları arasında yerleşmiştir ve mRNA stabilitesini etkileyebilir (Uitterlinden ve ark., 2004). RFLP FokI exon 2'de alternatif bir başlangıç alanı ile sonuçlanan başlangıç kodonu yaratır.

TaqI RFLP ve periodontitis arasındaki ilişki rapor edilmiştir (Sun ve ark., 2002; Brett ve ark., 2005; Tachi ve ark., 2003). Daha düşük frekanslı t aleli ile lokalize agresif periodontitis arasındaki ilişki rapor edilmiştir (Henning ve ark., 1999). TT genotipi ve T alelin Japonlarda ve caucasian bireylerde kronik periodontitisle ilişkili olduğu yine t alelin ve tt genotipin Çinli bireylerde agresif periodontitisle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Brett ve ark., 2005; Tachi ve ark., 2003). Agresif periodontitise sahip Çinli kadın hastalar ile Tt genotipin ilişkili olduğuna dair güçlü deliller vardır (Sun ve ark., 2002). tt genotipi tuberküloz ve kronik hepatit B ile ilişkili iken (Bellamy ve ark., 1999) tt genotipi ve t aleli kemik mineral densitesindeki düşüşle ve osteoporoz insidansı ile ilişkilidir (Spector ve ark., 1995; Zmuda ve ark., 1997).

Bu bulgular gösteriyor ki TaqI RFLP hem immün fonksiyonla hem de kemik metabolizmasıyla ilişkilidir. Agresif ve kronik periodontitisin patogenezi arasındaki etnik farklılıklar ve farklı mekanizmalar TaqI RFLP analizinin sonuçlarını etkileyebilir(Amano ve ark., 2009).

BsmI RFLP ile diğer RFLP kombinasyonları agresif ve kronik periodontitisle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Yoshihara ve ark., 2001; Brito ve ark., 2004).

FokI RFLP'de Koreli bireylerin kısa VDR proteininde yapılan incelemede generalize agresif periodontitis riski olduğu gösterilmiştir (Park ve ark., 2006).

ApaI, BsmI ve FokI RFLP 'nin Japon bireylerde ileri derecede kronik periodontitisle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Naito ve ark., 2007). Bu RFLP'ler kemik ve mineral hastalıklarıyla, TaqI ve FokI RFLP'ler de prostat ve meme kanseri gibi kanserlerle ilişkilidir (Valdivieso ve Fernandez, 2006).

Bu bulgular 1,25(OH)2D3'ün periodontal hastalıktan korunma da önemli rol oynadığı ve bunda hipomorfik VDR aleller ve 1,25(OH)2D3'ün periodontal hastalıkla ilişkili olması gösterilebilir.

2.4. D Vitamininin Biyolojik Etkileri

2.4.1. D Vitamini ve İmmün Sistem

Yapılan çalışmalar, vitamin D'nin, kalsiyum homeostazisi ve kemik metabolizması dışın da hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immün modülasyonu içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur. D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)2 D3'un çoğu biyolojik etkisi, yüksek afiniteli vitamin D reseptör (VDR) varlığını gerektirir. Vitamin D, hücresele reseptörüne bağlanma sonrası, bu biyolojik etkilere aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını regüle eder. Ancak VDR'nin, 1,25(OH)2D3 bağımlı olan ve olmayan etkileri mevcut olduğu gibi, aktif D vitamininin de VDR bağımlı ve bağımsız etkileri gösterilmiştir (Dusso ve ark., 2005). VDR, antijen sunan hücrelerce (makrofajlar ve dendritik hücreler) yapısal olarak sergilenirken, lenfositler de aktivasyonu takiben sergilenir (van Etten ve Mathieu, 2005).

VDR aracılı 1,25(OH)2D3'e verilen yanıtın derecesi, hücrel VDR içeriği, genetik ve post translasyonel VDR modifikasyonları ve nükleer ko-regülatörlerin mevcudiyet ve aktivasyon durumları ile ilişkilidir (Dusso ve ark., 2005). VDR polimorfizmleri, enfeksiyon, otoimmünite ve maligniteye yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir (Uitterlinden ve ark., 2004).

Aktif formun sentezinde görev yapan 1 α hidroksilaz enzimi, prostat, meme, kolon, akciğer, pankreas beta hücresi, monositler, gibi birçok hücre ve doku da gösterilmiştir (Hewison ve ark., 2004). Bu saptama, 1,25(OH)2D3'ün, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının regülasyonunda, otokrin ve parakrin fonksiyonları olabileceğini işaret etmektedir.

VDR'lerinin, T lenfositler de yüksek konsantrasyon da mevcut olduğu gösterilmiş, aktive T lenfositlerinin önemli miktarda VDR içerdiği saptanmıştır (Provvedini ve ark., 1983; Manolagas ve ark., 1985). En yüksek konsantrasyon olgunlaşmamış timositlerde ve olgunlaşmış sitotoksik T lenfositlerindedir (Deluca ve Cantorna, 2001). CD4+ T lenfositler daha az olmakla birlikte yine de anlamlı oran da VDR taşır (Deluca ve Cantorna, 2001).

1,25 (OH)2D3 varlığı, ölçülebilir reseptör konsantrasyonunda artışa sebep olmuştur ve bu muhtemelen reseptörün stabilitesinde artışla ilişkilidir (Wiese ve ark., 1992). Antijen ile uyarılmış insan ve murin T lenfositlerinin proliferasyonları ve sitokin sekresyonları, invitro 1,25(OH)2D3'ün eklenmesiyle inhibe edilir (van Etten ve Mathieu, 2005). D vitamin eksikliği bulunan fareler de, dinitrobenzene gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtlarında bozulma belirlenmiştir ve bu yanıt D vitamin replasmanı ile de baskılanabilmiştir (Yang ve ark.,1993;Deluca ve Cantorna, 2001). Bu da 1,25 (OH)2D3'ün T hücre aracılı immün yanıtlar üzerinde modülator etkileri olduğunu göstermektedir. Gerek D vitamini yokluğu ve gerekse yüksek düzey de D vitamini varlığın da, immün yanıtlar da anormallik gözlenebilmektedir.

Vitamin D eksikliği ile giden raşitizmde, rekürrent enfeksiyonların varlığı, vitamin D'nin immün sistemin işleyişi üzerindeki etkilerini destekler niteliktedir (Hayes ve ark., 2003). Vitamin D eksikliği ile tüberküloz enfeksiyonuna yatkınlık gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir (Stead ve ark., 1990; Sasidharan ve ark., 2002).

1,25(OH)₂D₃, hücre içi patojenlere karşı antimikrobiyal aktivitede önemli rol oynayan “Toll Like Receptor (TLR)”lerin ko-reseptörü olarak görev yapan CD14’ün sergilenmesini indükler (Kelsey ve ark., 1990). CD14, TLR-4 ile birlikte, makrofajlarca, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS=endotoksin)’e yönelik immün yanıtın induklenmesinde önemli rol oynamaktadır (Abbas ve Lichtman, 2005). TLR’nin lipopolisakkarit ile uyarılması, katelisin antimikrobiyal peptid (cathelicidin antimicrobial peptid-camp) ve defensin β₂ gibi antimikrobiyal peptidlerin sergilenmesini uyarır (Medzhitov, 2001). Enfeksiyonlara karşı primer savunma da rol oynayan, camp ve defensin β₂ genlerinin promoter bölgeleri, VDRE bölgeleri içermektedir (Wang ve ark., 2004).

Makrofajlar da TLR’lerin aktivasyonu, VDR sergilenmesini artırır ve bu yolla antimikrobiyal peptidlerin sentezinde indüksiyon yapar (Liu ve ark., 2006). Afrika kökenli Amerikalı bireylerde, 1,25(OH)₂D₃ uygulaması, TLR aracılı katelisin mRNA sergilenme artısını restore etmiştir (Liu ve ark., 2006). VDR antagonist uygulaması, katelisin mRNA indüksiyonun da %80’nin üzerinde ve antimikrobiyal aktivite de %70 oranın da azalmaya yol açmıştır (Liu ve ark., 2006). Bu veriler, insan makrofajlarında TLR aracılı antimikrobiyal yolların aktivasyonunun, VDR ve 1,25(OH)₂D₃ aracılı olduğunu açıkça vurgulamaktadır.

1,25(OH)₂D₃, LPS ile birlikte veya tek başına, nötrofillerde de camp sergilenmesini indüklemektedir (Wang ve ark., 2004). Camp, antibiyotiğe dirençli patojenlere karşı savunma da temel rol oynamaktadır ve hayvan modellerinde de sepsise karşı direnci arttırdığı gösterilmiştir (Saiman ve ark., 2001). Camp ayrıca epitelyal yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır (Heilborn ve ark., 2003). Bu veriler, vitamin D₃ analoglarının, fırsatçı patojen enfeksiyonlarına ve sepsise karşı savunma da yeri olabileceğini vurgulamaktadır.

D vitamininin immunomodulator etkileri, çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon modellerinde, graft rejeksiyon gelişimini önlemede kullanılmasını gündeme getirmiş ve çoğu deney modelinde etkinliği gösterilmiştir.

2.4.2 Kemik Metabolizmasındaki Faktörler ve D vitamininin Rolü

Kemik metabolizması çeşitli hormon ve faktörlerin karmaşık ilişkileri ile düzenlenir. Bu faktörlere göz atılacak olursa Fibroblast growth faktör (FGF) kemikte osteoblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır (Canalis ve ark., 1987). FGF genellikle osteoblastik hücrelerin çevresinden ayrılmıştır ancak tam olarak mekanizmaları anlaşılamamıştır. Temel FGF, güçlü bir aktivatör olarak görülür.

Diğer faktörlerden biri insulin benzeri büyüme faktörü (IGF, tip I ve II) veya somatomedinler, , protein sentezini arttırmanın yanı sıra kollajen yıkımını düşürerek ve preosteoblastik proliferasyonu arttırarak osteoidlerin protein içeriğini çoğaltırlar (Frolik ve ark., 1987).

Transforming büyüme faktörü (TGF, $\beta 1$ ve $\beta 2$) hücre maturasyon sürecinde prekürsör hücreleri stimüle etmede önemli rol oynadığı düşünülür. TGF alkaline fosfataz sentezinide stimüle eder. Ayrıca tipI kollajen senteziylede ilişkilidir (Bortell ve ark., 1990). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) kemik matriksinde bulunur ve osteopogenitör hücreleri ve protein sentezini stimüle eder (Canalis ve ark., 1981).

Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar diğer büyüme faktörlerine cevabı yöneten çeşitli prostoglandinlere cevap verir. Doku nekroz faktörü (α : cachectin β : lymphotoxin) preosteoblastlardaki kollajen sentezini arttırırken daha olgun hücrelerdeki kollajen sentezini düşürür. Koloni stimüle edici faktör (CSF) osteoklast proliferasyonunda yer alır ve osteoklast ve osteoblastlar arasındaki sinyal mekanizmasında rol oynar (Raisz ve Martin, 1984).

Paratiroid hormon'un (PTH) etkileri IGF-1 ve CSF tarafından ayarlanır. PTH etkileri dolaşımdaki miktarına bağlı olarak değişir (McCarthy ve ark., 1989).

D vitamininin iki önemli formu kalsifediol (25(OH)D) ve kalsitriol'dür (1,25(OH)D). PTH kalsifedioldan kalsitriole dönüşte renal 1- α hidroksilaz aktivitesinin ana hormon uyararı olarak önemli görev alır. Kalsifediyol ve kalsitriol kemiğin normal büyüme ve inhibisyonunun yanı sıra osteoblastların olgunlaşmasında görülür (Schmidt ve ark., 1997) . Ayrıca D vitaminini azalması kemik remodele edici birimin (BMU)

aktivasyonunu arttırır. Kortizol'e kıyasla PTH ve vitamin D kemiği indirekt olarak etkilerler.

Bir diğer hormon östrojenin osteoid matriksin üretimini düşürdüğü böylelikle de trabeküler kemik formasyonunun arttığı rapor edilmiştir. Östrojen azalması bu hormonun kemik rezorpsiyonunu arttırması ile hızlı kemik kaybıyla sonuçlanır (Takano-Yamamoto ve ark., 1990). Ayrıca glukokortikoidler PTH'ın dolaşımdaki konsantrasyonunun rezorbe edici etkisiyle osteoklast duyarlılığının artmasına neden olur (Demers, 1997).

Östrojene zıt olarak kalsitonin kemik rezorpsiyonunun azalmasında etkilidir. Kalsitonin mekanizması tam olarak açıklanamazda osteoporoz, Paget's hastalığı, malign hiperkalsemi gibi hastalıkların tedavisinde önemli rol oynar (Nielson ve ark., 1994).

Hipertiroidizm veya bu hormonun terapötik uygulanmasıyla oluşan tiroid hormonunun artmış konsantrasyonu kemik döngüsünün artışına neden olur (Martin ve ark., 1989). Sekonder prolaktin artışı östrojen ve testosteron hormonlarının sentezinin baskılanmasıyla kemik kaybını hızlandırır (Martin ve ark., 1989).

Büyüme hormonu IGF-I üretimini osteoblastlar aracılığı ile arttırır. Bu aşamada preosteoblastik proliferasyon ve protein sentezi artmış ve kollojen yıkımı azalmıştır (Martin ve ark., 1989). Başka bir aracı materyal ise IGF-I fonksiyonunu içeren orijinal adı kemik kaynaklı büyüme faktörü olan β -2 mikroglobulindir. β -2 mikroglobulin osteoblast hücre yüzeylerinde lokalizedir ve IGF-I'in bu hücrelere bağlanmasında rol alır.

Kemik Formasyon Medyatörleri:

Osteoblastlar kemik yüzeyine atake olma ve yeni kemik yapımında görev tek çekirdekli hücrelerdir. Tip I kollajen ve hidroksiapatitle beraber osteoidin diğer matrix bileşenlerini üretirler.

Büyüyen çocuklarda yetişkinlere nazaran daha fazla sayıda osteoblast bulunur (Glorieux ve ark., 2000). Yaşlı kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik

rezorbsiyon alanlarında cevap olarak sayıları artabilir. Yaşlı erkeklerde osteoblast aktivitesi düşebilir (Clarke ve ark., 1996). Bunun sebebi muhtemelen serum insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve testesteron miktarının azalmasıdır (Rucker ve ark., 2004).

Kemik formasyon medyatörleri serumda ölçülür. Bazı enzimler veya diğer proteinler osteoblastlar tarafından diğerleride tip I kollajen birikimine bağlı olarak üretilirler.

Total Alkalın Fosfataz: Alkalın fosfatazın klinikte ilk kullanımı 1929 yılında olmuştur. Kemik döngüsünde kullanılan ilk medyatör olmasının yanında klinik çalışmalarda en çok kullanılan medyatörlerden biridir. Bu enzim karaciğer, böbrek, bağırsak, dalak ve plasentadaki hücrelerde ve osteoblastların plazma membranında bulunur. Tam olarak fonksiyonları açıklanamamasına rağmen osteoid oluşumu ve mineralizasyonunda görev aldığı bilinir (Singer ve Eyre, 2008).

Kemik Alkalın Fosfataz: Normal yetişkinlerde serumdaki alkalın fosfatazın yarısı kemikten gelir (Calvo ve ark., 1996). Farklı tip hücrelerden kaynaklı alkalın fosfataz, karbonhidrat içeriğine göre farklılaşmasından dolayı, araştırmacılar kemik ve karaciğer enzimleri arasında %20'ye varan çapraz reaksiyon göstermesine rağmen kemik alkalın fosfataz için spesifik kitler geliştirmişlerdir (Seibel, 2005).

Osteokalsin: Osteokalsin osteoblast, odontoblast ve bazı kondrositler tarafından sentezlenen geniş peptidlerdir. Hidroksiapatite bağlanırlar ve kemik matriksinde depolanırlar. Osteokalsinin kemikteki tam fonksiyonu anlaşılmasına rağmen çalışmalar bir hormon olduğu ve insülin fonksiyonu ve üretiminde düzenleyici olup enerji metabolizmasını etkilediğini göstermektedir (Lee ve ark., 2007).

Prokollojen Tip I Propeptidler : Bu propeptidler prokollojen moleküllerinin son kısımlarından ayrılırlar ve dolaşımda bulunurlar (Calvo ve ark., 1996) . Amino-terminal sonlu olanlar PINP, karboksi-terminal sonlu olanlar ise PICP olarak isimlendirilir. Ana kaynakları kemik olmasına rağmen deride, tendonlarda, ligamentlerde, korneada, kan damarlarında ve bir çok dokuda görülürler. Kandaki miktarları yeni sentezlenen kollajeni yansıtır (Singer ve Eyre, 2008).

Kemik Rezorbsiyon Medyatörleri:

Osteoklastlar kemik rezorbsiyonunda görevli çok çekirdekli hücrelerdir. Kemiğin şekillendirilmesinden sorumlulardır ve çocuklarda sayıları fazladır. Ayrıca kemik kalsiyumunu yöneterek normal serum kalsiyum seviyesini ayarlarlar (Glorieux ve ark., 2000). Östrojen eksikliği görülen postmenapozal kadınlarda daha fazla üretilirler.

Kemik rezorbsiyon medyatörleri serum veya idrardan ölçülürler.

Hidroksiprolin: Kollojenin tüm formlarını ve ortak karakterini yansıtan bir amino asittir. İdrardaki hidroksiprolin miktarı kemik rezorbsiyonunda kullanılan en eski test olmasına rağmen kemik dışındaki dokulardanda kaynaklanmasibu testin spesifitesini azaltır. Bu yüzden çok fazla kullanılmaz.

Kollajen Çapraz Bağları: Pridinolin ve deokspiridinolin kemik rezorbsiyonunda idrarda izlenir (Calvo ve ark., 1996).

Diğer kemik rezorbsiyon medyatörleri: Serum tartrate dirençli asit fosfataz (TRAP), Serum cathepsin K ve receptor activator of nuclear factor kappa (RANK), RANK ligand (RANKL) ve osteoprotegrin'de (OPG) kemik rezorbsiyonunda incelenir (Singer ve Eyre, 2008).

2.4.3 D Vitamini ve Kemik Metabolizması

Aktif D vitamininin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini korumaktır. D vitamini yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 dolayındayken D vitamini etkisiyle %30-80'e çıkar (Vieth, 1999). D vitamini böbreklerden kalsiyum ve fosfor geri emilimini arttırmakla beraber böbrekler asıl olarak PTH'ın hedef dokusudur.

D vitamininin hem osteoblast hem de osteoklastik serinin farklılaşmasında rolü olduğu bilinmektedir. Organizma da kalsiyum dengesi bağırsaklar, fosfor dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. Organizmadaki 25(OH)D düzeyinin normal olduğu durumlarda D vitamini kemiklerin mineralizasyonu üzerinde pozitif etkiye

sahiptir. Bir başka deyişle, bağırsaklardan kalsiyum emiliminin yeterli olduğu durumlarda da 1,25(OH)₂D düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisiyle bir taraftan bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi sağlanırken, öte yanda kemik mineralizasyonu devam etmektedir. Organizma da 25(OH)D düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve bağırsaklardan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1-hidroksilaz enzimi aktive olmakta ve 1,25(OH)₂D düzeyi yükselmektedir (Holick, 1999). Bu durumda D vitamininin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi devreye girmektedir. Organizma için serum kalsiyum düzeyi daha önemli olduğundan, artmış 1,25(OH)₂D ve PTH aktivitesinin ortak etkisiyle bu kez kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır. İşte nutrisyonel rikets gibi rahatsızlıklar da D vitamini veya kalsiyum yetersizliği sonucu organizmanın kalsiyum dengesinin intestinal emilim yerine, kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile sağlandığı bu süreç sonunda gelişmektedir (Joiner ve ark., 2000).

Kemik mineralizasyonu sürecinde hidroksiapatit kristalleri yapımında hem kalsiyum hem de fosfor bulunduğu fosfor yetersizliği durumunda da mineralizasyon bozulmakta, ancak bu durumda kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu olmamaktadır. Yetersiz kalsiyum alımı ve kalsiyum emilimini bozan beslenme şekli nedeniyle oluşan negatif kalsiyum bilançosunun serum 25(OH)D düzeyi normal olan çocuklarda riketse neden olması rikets bulgularının yalnızca yeterli kalsiyum verilmesi ile düzelmesi rikets gelişimi için D vitamini yetersizliğinin şart olmadığını göstermektedir (Thacer ve ark., 1999).

Organizma açısından ideal fizyolojik durum serum 25(OH)D düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan veya emilen kalsiyum miktarının yeterli olmasıdır. Aksi durumda artmış PTH ve yükselen serum 1,25(OH)₂D düzeyi nedeniyle kemik turnoverı artmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir (Eriksen ve Glerup., 2002; El-Hajj ve ark., 2001). Bu nedenle PTH yükselmesine neden olan 25(OH)D düşüklüğü önem kazanmaktadır. Nasıl demir eksikliğinde anemi olmasa da demir eksikliğinin organizma için zararları söz konusu ise D vitamini yetersizliğinde de bu yetersizliğin olumsuz sonuçları oluşmaktadır.

25(OH)D düzeyi düşüklüğü yalnızca basit bir biyokimyasal bozukluk olmayıp beraberinde PTH salınımında artma, kemik yapım ve yıkım hızında artma, osteoporoz, hafif osteomalazi ve kalça veya diğer kemiklerdeki kırık olasılığında artma gibi fizyolojik, klinik ve patolojik bulgulara yol açmaktadır. Örneğin kışın örtünme nedeniyle 25(OH)D düzeyleri çok düşen ve D vitamini almayan kişilerin kemikleri PTH ve 1,25(OH)2D gibi osteoporotik hormonların etkileriyle karşılaşmakta yazın D vitamini düzeyleri normale dönse de bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir (McGrath ve ark., 2001; Boucher, 1998).

1,25(OH)2D3 vücuttaki bağırsaktaki emilimi uyararak, böbreklerde reabsorbsiyon yaparak ve kemik rezorbsiyonuyla kalsiyum ve fosfat dengesinde önemli rol oynar (Haussler ve ark., 1998) (Şekil 2). Vitamin D eksikliği diyetteki kalsiyum ve fosfatın yetersiz emilimine sebep olur ve bu da paratiroid hormonun fazla salgılanmasına neden olarak rickets ve osteomalazi gibi hastalıklara yol açar.

VDR mutasyonları HVDRR'de belirlenmiştir (Malloy ve ark., 1999) ve VDR çıkartılmış fareler rickets, hipokalsemi, hipofosfatem, serumda artmış 1,25(OH)2D3 ve hiperparatiroidizmi içeren HVDRR'li hastalarla benzer fenotipe sahiptir (Yoshizawa ve ark., 1997). HVDRR'li hastalarda olduğu gibi VDR çıkartılmış fareler de yüksek kalsiyum diyeti rickets ve hiperparatiroidizmi önler (Li ve ark., 1998). Bu bulgular anormal kemik kemik mineralizasyonunun vitamin D eksikliğiyle ve HVDRR ile ilişkili olduğunu gösterir (Amano ve ark., 2009).

Ligand ile aktive VDR; calbindin D9k, TRPV6 ve TRPV5 gibi kalsiyum metabolizadaki genlerin ekspresyonunu aktive eder (Nijenhuis ve ark., 2005). Calbindin D9k interselüler bir kalsiyum transfer proteinidir, TRPV5 ve 6 ise epitelyal kalsiyum kanallarıdır. Calbindin D9k'nın böbrek ve bağırsakta ki kalsiyum emiliminde vitamin D3'ün önemli bir sinyal medyatörü olduğu düşünülse de calbindinD9k çıkarılmış fareler de CalbindinD9k'nın kalsiyum homeostazı için gerekli olmadığı gösterilmiştir (Kutuzova ve ark. 2006).

TRPV6 bağırsakta ve böbreklerde eksprese olurken TRPV5 ekspresyonu böbreklerle sınırlıdır (Nijenhuis ve ark., 2005). Yapılan fare çalışmaları TRPV6'nın bağırsaktaki kalsiyum emiliminde ve vücuttaki kalsiyum dengesinde önemli rol

oynadığını göstermiştir (Bianco ve ark., 2007). TRPV5 çıkarılmış fareler de böbrekteki kalsiyum emiliminin bozulduğu ve ileri hiperkalsiüriye neden olduğu gösterilmiştir (Hoenderop ve ark., 2003).

1,25(OH)2D3 bilinmeyen bir mekanizmayla diyetdeki fosfat emilimini artırır. Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) CYP27B1 ekspresyonunu suprese ederek ve CYP24A1 ekspresyonunu artırarak serum fosfat ve 1,25(OH)2D3 seviyesini azaltan bir faktör olarak belirlenmiştir (Fukumoto, 2008).

VDR'den yoksun fareler normal iskeletsel gelişim gösterir ve rickets fenotipleri serum kalsiyum ve fosfat seviyesinin normal hale getirilmesiyle düzeltilir (Amling ve ark., 1999).

1,25(OH)2D3'ün farmakolojik dozuyla VDR'nin aktivasyonu, kemik remodele edici proteinler osteocalcin ve osteopontini aktive ederek osteoblastları regüle eder ve yine osteoklastogenez için bir parakrin sinyali olan RANKL'ı (receptor activator of NF- κ B ligand) düzenler (Kitazawa ve Kitazawa, 2002).

VDR çıkarılmış kemiğin yabancı hayvanlara transplantasyonu kemik hacmini ve yoğunluğunu artırır bu da VDR'nin artmış kemik rezorpsiyonunu ve azalmış kemik formasyonu ile ilgili olmasındandır (Tanaka ve Seino, 2004).

RANKL membrana bağlı bir sitokindir. RANK osteoklast prekürsör'den eksprese olur ve osteoklast farklılaşmasını aktive eder (Yasuda ve ark., 1998). Osteoblast RANKL'ın VDR aracılı aktivasyonu artmış kemik rezorpsiyonuyla alakalı olabilir. VDR baskılanmış farelerde RANKL ekspresyonunun düştüğü ve osteoklastogenezisin geciktiği gösterilmiştir (Masuyama ve ark., 2006). Bu fareler de ayrıca FGF23 seviyesinin azaldığı ve serum fosfat seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir. FGF23 kondrositlerden eksprese olmayınca, VDR'yi bilinmeyen bir kondrosit kaynaklı faktör aktive eder ve bu da osteoblastlar da FGF23'ün aktivasyonunu düzenler. Böylece VDR osteoblast ve kondrositlerin etkisiyle kemik homeostazını düzenler.

Osteoporoz kemiğin organik ve mineral içeriğinin kaybıyla karakterize, kemik kırılabilirliğini arttıran metabolik bir hastalıktır. Osteoporoz ve periodontal hastalıklar risk faktörleri açısından iki yönlü bazı ortak yönler taşırlar (Kuo ve ark., 2008).

Osteoporoz vücutta maksilla ve mandibulayı da içeren kemik mineral yoğunluğunda azalmaya sebep olur. Çene kemiklerindeki azalmış kemik yoğunluğu alveolar porozitenin artmasına neden olur ve periodontal patojenlerin invazyonunu takiben daha hızlı bir kemik rezorbsiyonuna neden olur.

Periodontal enfeksiyonlar proinflatuar sitokinlerin sistemik salınımını artırır ve sistemik kemik rezorbsiyonunu hızlandırır (Amano ve ark., 2009).

Vitamin D eksikliği osteoporotik kırıklar için bir risk faktörüdür (vanSchoor ve ark., 2008) ve osteoporotik kadınların 1,25(OH₂)D₃ ile tedavisi kemik mineral yoğunluğunu arttırarak kırık insidansını azaltır (Richy ve ark., 2004).

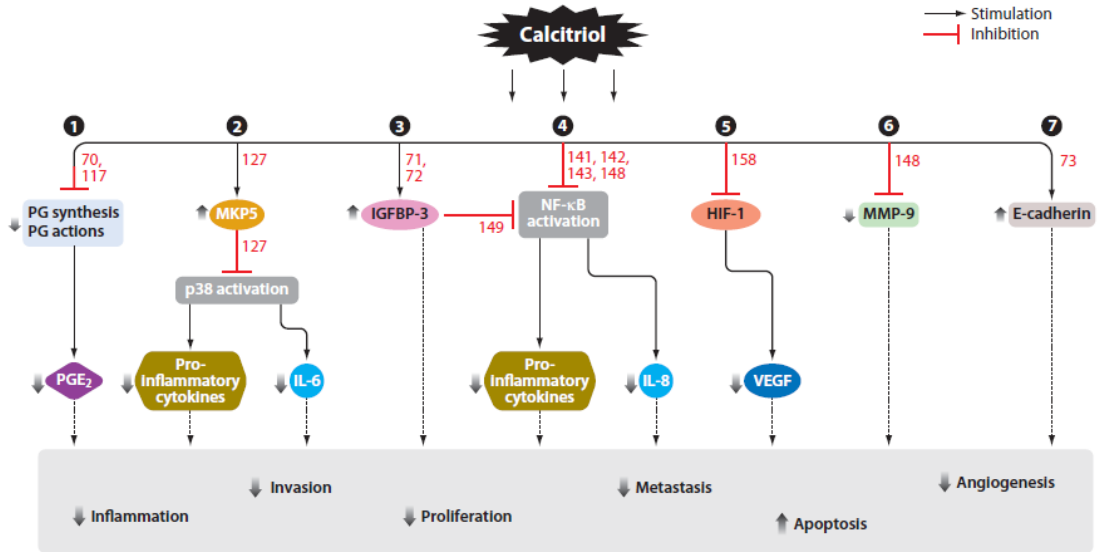
Özet olarak 1,25(OH)₂D₃ proinflatuar cevabı baskılayarak doğal immunité cevabını arttırır (Amano ve ark., 2009).

2.4.4 D Vitamininin Diğer Dokulara Etkisi

D vitamininin sağlıklı kemik gelişiminin yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (Shinchuk ve Holick, 2007; Holick, 2010). 25(OH)D ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan Scragg ve ark., (2007) kan basıncı ile 25(OH)D arasında ters yönde bir ilişki gösterirken Forman ve ark., (2005) bu ilişkiyi desteklememiştir. Bu tutarsızlık kandaki yalnız 25(OH)D konsantrasyonu ile ilgili değil böbreklerden yeterli 1,25(OH)₂D₃'ün kan basıncını kontrol eden sistemin birer parçası olan renin sentezinin baskılanması ile alakalı olabileceği belirtilmiştir (Peterlik ve Cross, 2009). Scragg ve ark., (1990) yaptıkları çalışmada düşük plazma 25(OH)D konsantrasyonu ile myokard enfeksiyonu arasında ilişki bulmuşlardır. Wang ve ark., (2008) 25(OH)D seviyesi 15ng/ml altında olanların kardiyovasküler hastalığa %50 daha yatkın olduklarını bildirmiştir. Dobnig ve ark., (2008) 20ng/ml altındaki serum 25(OH)D seviyesinin kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir. 1980'nin başlarında hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve terminal farklılaşmanın indüksiyonu ile karakterize 1,25(OH)₂D₃'e VDR yanıtı görülen malign hücre tespit edilmiştir (Tanaka ve ark., 1982). Bu adım 1,25(OH)₂D₃'ün kanser tedavisinde potansiyel rolü ile ilgili ilk kapıyı açmıştır. Daha sonra 1,25(OH)₂D₃'ün koruyucu rolü ile ilgili yapılan bir çalışmada D vitamini ve

kalsiyum alımının postmenapozal kadınlarda kanser riskini düşürdüğü belirtilmiştir (Lappe ve ark., 2007). Yapılan klinik bir çalışma hasta bireylerde D vitamini takviyesinin C-reaktif proteinin ve IL-6 serum düzeyini azalttığı rapor edilmiştir (Van den Berghe ve ark., 2003).

Yapılan son çalışmalar D vitamininin muhtemel antiinflamatuvar, immünomodulator özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olan etkileri nedeniyle düşük D vitamini seviyeleri kanserler, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi bir çok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirilmektedir (Holick, 2004; Lappe ve ark., 2007, Giovannucci ve ark., 2006). D vitamininin antiinflamatuvar özellikleri şekil 5’de anlatılmıştır (Krishnan ve Feldman., 2011).



Şekil 5. D vitamininin antiinflamatuvar mekanizması. (1) Prostaglandin sentezi ve biyolojik işlevinin inhibisyonu; (2) MAP kinaz fosfataz 5 (MKP5) ekspresyonunun induksiyonu, p38 stress kinaz aktivasyonunun inhibisyonu ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimi; (3) insulin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 (IGFBP-3) ekspresyonunun upregülasyonu; (4) IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezinin azalmasıyla sonuçlanan nuclear factor kB(NF-kB) sinyalinin inhibisyonu; (5) hypoksi induklenebilir faktör 1 (HIF-1) gibi proanjiogenik faktörlerin ekspresyonu üzerine baskılayıcı etkileri aracılığıyla tumor anjiogenezisin inhibisyonu; (6) MMP 9’un ekspresyonunun azalması; (7) invazyon ve metastazın inhibisyonunu sağlayan E-cadherin ekspresyonunun artması.

2.4.5 D Vitamini ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Jabbar ve ark. (2011) Periodontal hastalıklar ve osteoporozun kronik ve multifaktöriyel hastalıklar olduğunu ve bu iki hastalığın genetik polimorfizmler, hormonal veya beslenmeye bağlı bazı benzer risk faktörlerini taşıdığını belirtmiştir (Johnson ve ark., 2002; Sun ve ark., 2002; Taguchi ve ark., 2004) . Yapılan bazı araştırmalarda, sistemik kemik mineral yoğunluğuyla alveolar kemik yoğunluğu ve diş kayıpları arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (Hildebolt, 1997; Geurs ve ark., 2003; Taguchi ve ark., 2004; Jeffcoat 2005). Bazı araştırmacılar ise bunun aksine kemik mineral yoğunluğu ile alveolar kemik kaybı arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Elders ve ark.,1992; Klemetti ve ark., 1993). Tezal ve ark. (2000) bu çalışmalar arasındaki farklı sonuçları çok geniş olmayan hasta grupları, sonuçları değiştirebilecek faktörlerin yetersiz kontrolleri, farklı popülasyonlar ve farklı metodların varlığı ile açıklamışlardır.

Periodontal hastalıklarda D vitamini ve kalsiyum desteğinin yararıyla ilgili çeşitli araştırmalar ve yorumlar bulunmaktadır. 1970 ve 1980'lerde ki çalışmalar kalsiyum ve D Vitamini desteği ile alveolar kemik rezorbsiyonunun ve diş kayıplarının azaldığını rapor etseler de periodontal hastalığı direk olarak ölçemedikleri için sonuçlar eleştirilene açıktır (Wical ve ark., 1974; Baxter, 1984). Daha yakın tarihlerde yapılan çalışmalar periodontal hastalık ile D vitamini ve kalsiyum desteği arasında önemli ilişkiler göstermişlerdir (Nishida ve ark., 2000; Dietrich ve ark., 2004;). Aradaki bu ilişkiyi de çene kemiklerindeki artmış mineral yoğunluğuyla ve azalmış alveolar kemik rezorbsiyonuyla açıklamışlardır (Hildebolt ve ark., 2004; Miley ve ark., 2009). Garcia ve ark.'nın (2011) yaptıkları longitudinal bir çalışma da günlük 800-1000 IU'den yüksek kalsiyum ve D vitamini desteğinin periodontal hastalık şiddetini azaltabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca D vitamininin kemik ve kalsiyum homeostazındaki rolüne ek olarak anti inflamatuvar etki gösterdiğini bunu da monosit ve makrofajlardan salınan moleküllerin ve sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ettiğini ve güçlü bir antibiyotik etki gösterdiğini belirtmişlerdir (Walters, 1992; Liu ve ark., 2006; White, 2008).

D vitamini eksikliği ile artmış enfeksiyöz hastalıklar arasında ilişki kurulabilir (Zittermann, 2003) . Bunu da D vitamininin periodontal hastalıkları önleme de sadece kemik metabolizmasına direk etkileri olmadığını bunun yanında periodontopatojenler

üzerinde antibiyotik etkisiyle enflamatuar medyatörleri inhibe edip periodontal yıkımın önleyebileceğini gösterir (Cochran, 2008).

2.5.1 D Vitamini Seviyesinin Tespit Edilmesi

25(OH)D, D vitamini'nin yeterli, eksik ya da zararlı olacak şekilde fazla olup olmadığını tespit edilmesinde kullanılan tek vitamin D ürünüdür (Holick, 2006a). D vitamini'nin ana formu olan 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık olarak 2-3 haftadır. 25(OH)D D vitamini'nin hem oral yolla hem de güneş ışınlarıyla alınan toplam miktarını yansıtır (Holick, 2006a).

1,25(OH)D₃ D vitamini'nin biyolojik olarak aktif formu olmasına rağmen D vitamini'nin ideal olarak ölçülmesi için uygun değildir. Bunun için birkaç sebep vardır. Bunlar; 1,25(OH)D'nin yarı ömrü sadece 4-6 saattir ve 1,25(OH)D'nin dolaşımdaki seviyesi 25(OH)D'den 400 kat daha azdır (Holick, 2009).

Bir bireyde D vitamini eksikliği olduğunda bağırsaklardaki kalsiyum emiliminde düşüş olur. Bu sinyal paratiroid bezlerde kalsiyum sensörleri tarafından hatırlanır ve paratiroid hormon (PTH) salınımı artar (Brown ve ark., 1993). PTH böbreklerdeki kalsiyumun tübül reabsorpsiyonunu arttırarak, kemiklerden kalsiyum geçişini arttırarak ve 1,25(OH)D'nin böbreklerdeki üretimini arttırarak kalsiyum metabolizmasını düzenler (Holick, 2006a; Bouillon, 2001). Bir hastada D vitamini yetersizliği veya eksikliği olduğunda PTH'nin artışı normal veya artmış 1,25(OH)D ile sonuçlanır. Bu da 1,25(OH)D'nin ölçümlerde kullanılmaması gerektiğine bir göstergedir. Ancak 1,25(OH)D örnekleri, 1,25(OH)D'nin böbreklerdeki veya böbrekler dışındaki değişimleriyle alakalı, kalsiyum metabolizmasıyla alakalı kalıtsal ya da kazanılmış bazı hastalıkların tespitinde etkili şekilde kullanılır (Bouillon, 2001; Holick, 2006b; Holick ve Garabedian, 2006).

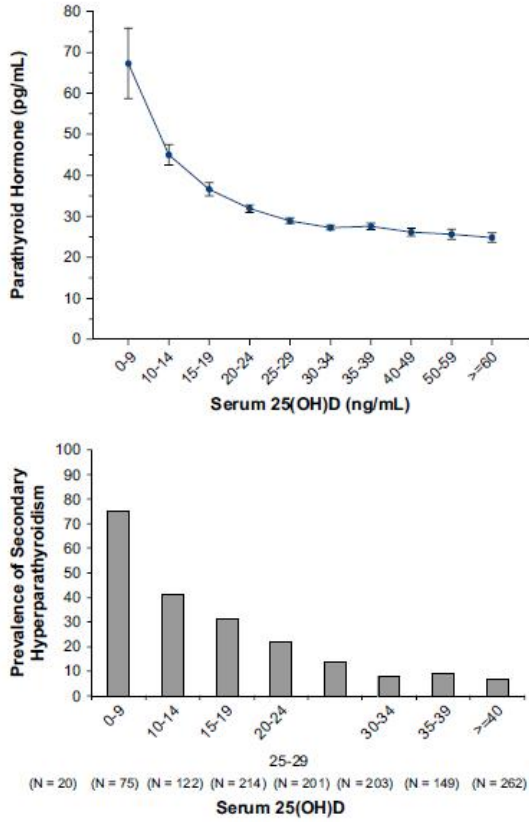
2.5.2 D Vitamininin Eksikliği ve Yetersizliğinin Tespit Edilmesi

25(OH)D'nin normal seviyesinin nerede olması gerektiği konusunda kesin bir konsensus bulunmamaktadır. D vitamininin yetersizliği veya eksikliğinin tanımlanmasında birçok çalışma yapılmıştır.

Malabanan ve ark.'nın (1998) yapmış olduğu çalışmada 25(OH)D düzeyleri 11-25 ng/ml olan sağlıklı erişkinlerde 8 hafta boyunca 50.000 IU vitamin D verilmesinin ardından 25(OH)D düzeylerinin ortalamadan %100 arttığı, PTH düzeylerinin 25(OH)D 11-15ng/ml olanlarda %55, 16-19 ng/ml olanlarda ise %35 arttığı saptanmıştır. Ancak 20ng/ml'den yüksek olan bireylerde değişiklik saptanmamıştır.

Heaney ve ark.'nın (2003) yaptığı bir çalışma da 25(OH)D düzeyi ortalama 20 ng/ml olan kadınlarda intestinal kalsiyum emilim etkinliği ölçülmüş, ardından 25(OH)D₃ tedavisi verilmiştir. 25(OH)D düzeyi ortalama 32ng/ml olduğunda intestinal kalsiyum emiliminin %45-65 oranında arttığı bulunmuştur.

Chapuy ve ark. (1997) yeterli 25(OH)D seviyesini belirlemek için PTH seviyelerini incelemişlerdir. PTH seviyesinin 25(OH)D düzeyinin 30 ve 40ng/ml arasındaki değerlerden sonra plato yaptığını gözlemlemişlerdir. Benzer sonuçlar Tomas ve ark.(1998) ve Holick (2005) tarafından da bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 6. PTH ve 25(OH)D ilişkisi (Holick, 2005'den)

Tüm bu bilgiler ışığında 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak isimlendirilebilir. (Holick, 2007).

D vitamini eksikliği için risk faktörleri; 1) Term dışı doğumlar, 2) Koyu cilt, 3) Güneş ışığından yetersiz yararlanma, 4) Şişmanlık, 5) Beslenme bozukluğu, 6) Yaşlılık olarak söylenebilir (Javorsky ve ark., 2006). D vitamini eksikliğinin nedenleri tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Öngen ve ark., 2008).

Tablo 1. D vitamini eksikliğinin nedenleri (Öngen ve ark., 2008'den)

Deride sentezin azalması	Koyu tenli kişiler Deri grefti uygulananlar 70 yaşın üstündeki kişiler Güneşe az maruz kalma
Biyoyararlanımın azalması	Obezite Malabsorbsiyon Yağ malabsorbsiyonu Kistik fibrozis Çölyak hastalığı Whipple hastalığı Crohn hastalığı
Katabolizmanın arttıran ilaçlar	Antikonvulzan ilaçlar Glukokortikoidler
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D atılımının artması	Nefrotik sendrom
1,25(OH) 2D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği Hiperfosfatemi
Genetik hastalıklar	Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 1: 1 alfa hidroksilaz geninde mutasyon CYP27B1 vardır. Vitamin D yapımı olmaz. Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 2: Vitamin D yapımı azalmıştır. Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 3: 1,25(OH)2D yapımı artmıştır, yanıt az veya yoktur. Ozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets: Fibroblast Growth Faktör 23 geninde mutasyon sonucu 1 alfa hidroksilaz aktivitesi azalır. X linked hipofosfatemik rikets
Tümör nedenli osteomalazi	Tümörün Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF23) salgılaması
Granulomatoz hastalıklar	Sarkoidoz Tuberkuloz Bazı lenfomalar Makrofajlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin artması
Hipertiroidizm Anne sütü ile beslenen infantlar	

2.6. D vitamini Eksikliğinde Görülen Belirti ve Bulgular

Pek çok olguda D vitamini eksikliği bulgu vermez ve “D vitamini eksikliği” tanımı D vitamini seviyesinin çok düşük saptandığı hastalar için kullanılır. Erişkinlerde; süregelen eksiklik iskelet sisteminde ağrı ve proksimal kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan osteomalazi ile karmaşık bir hal alabilir. Serum D vitamini, kalsiyum ve fosfor seviyesi düşük, alkalen fosfataz (ALP) ve PTH düzeyi genellikle yüksektir. DEXA ve direkt grafilerle yapılan radyolojik incelemeler azalmış kemik yoğunluğunu, kırıkları ve yalancı kırıkları (Looser zonu) gösterir. Kemik biyopsisi ile azalmış mineralizasyon gösterilebilir. Bununla birlikte klinik ve biyokimyasal açıdan kemik biyopsisi gerektiren durumlar nadirdir (Javorsky ve ark., 2006).

Çocuklarda ise; hipokalsemik tetani, kraniyotabes, kosta tesbihleri, kuş göğsü, tibiyada eğrilik, kifoskolyoz ve diş çıkmasında gecikme gibi klinik belirtiler her zaman görülmeyebilir. Süt çocukluğu döneminde D vitamini eksikliği ile rikets gelişimi arasında her çocuğa göre değişen bir süre vardır ve klasik olarak bilinen evrelerine göre klinik ve biyokimyasal bulgular ortaya çıkar (Joiner ve ark., 2000).

D vitamini yetersizliği bulguları büyüme plağı gelişiminin bozulmasına, mineralizasyon yetersizliği ve osteoporotik hormonların (PTH ve yüksek kalsitriol) etkisiyle kemik sağlamlığının azalmasına, serum ve hücre içi kalsiyum ve fosfor düzeyindeki değişikliklere bağlıdır. D vitamini yetersizliği olgularının bir kısmı belirsiz klinik bulgulara karşın, hipokalsemik nöbet ile gelirken, bir kısmında psödohipoparatiroidiyi anımsatan hipokalsemi ile birlikte hiperfosfatemi görülebilmektedir (Felner ve ark., 2001).

D vitamini eksikliği çocukluk ve ergenlik döneminde genellikle klinik bulgu vermez. Ülkemizde ergen kız çocukları üzerinde yapılan bir araştırmada klinik olarak belirti vermeyen D vitamini eksikliğinin bu çocuklarda yaygın ve önemli bir sorun olduğu sonucuna varılmıştır (Hatun ve ark., 2005).

Süt çocuklarında ve küçük çocuklarda radyolojik olarak tipik bulgular el bileği ve diz grafilerinde görülebilir. Büyük çocuklarda ve ergenlerde bu bulgular nadirdir. Bu nedenle rikets bulgularını araştırmak için DEXA ile kemik mineral yoğunluğunun femur boynu ve bel bölgesinden ölçümü yapılabilir. Biyokimyasal olarak serum

kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ve 25OHD ölçümleri yapılmalıdır. Biyokimyasal parametrelerdeki değişimler riketsin evrelerine göre gerçekleşir (Felner ve ark., 2001; Ward ve ark., 2007).

2.7. D Vitamini Kaynakları

Ulusal Osteoporoz Kuruluşu (NOF 2008) 50 yaşından genç yetişkinler için günlük 1000mg kalsiyum, 50 yaş üstü yetişkinler içinse günlük 1200mg kalsiyum alınması gerektiğini bildirmiştir. D vitamini içinse 50 yaşından genç yetişkinler için günlük 400-800IU ve 50 yaş üstü yetişkinler için günlük 800-1000 IU alınması gerektiği bildirilmiştir.

D vitamini içeren az sayıda besin vardır. Somon, uskumru, sardalya gibi yağlı balıklar iyi birer Vitamin D3 kaynağıdır. Yumurta sarısının D vitamini içerdiğinin bildirilmesine rağmen genellikle içeriği değişkendir ve 50 IU'den fazla değildir. Ayrıca yumurta sarısının kolesterol içermesi onun D vitamini içeriğini zayıflatır. Morina karaciğer yağının uzun zamandır çok iyi bir D vitamini kaynağı olduğu ve kemik sağlığı için çok önemli olduğu düşünülür. Günümüzde bazı gıdalara ise D vitamini takviyesi yapılmıştır. Takviye yapılan besinler arasında süt, portakal suyu, diğer meyve ürünleri, bazı ekmekler ve tahıl ürünleri sayılabilir (Bell ve ark., 1985; Holick, 2004; Tangpricha ve ark., 2003). Bazı gıdaların içerdiği D vitamini miktarı tablo 2'de gösterilmiştir.

Güneşin en tepede olduğu nokta, deride D vitamini üretimi için çok önemlidir. Örneğin sabah erken saatlerde ve akşamüstü geç saatlerde neredeyse dünyanın hiçbir yerinde D vitamini üretimi olmaz ya da önemsenmeyecek kadar azdır. Kış ayı boyunca, Ekimden Mart'a kadar 35⁰ enlemin yukarısında yaşayan bireylerde D vitamini üretimi oldukça azdır. Sürekli olarak kapalı mekanlarda çalışma, arabayla seyahat etme ve güneş koruyucular kullanma gibi çeşitli yaşam ve çalışma koşulları D vitamini üretiminin azalmasına neden olur (Holick, 2008; Van der Velden ve ark., 2011).

Deriye güneş ışığı çarpması ile ultraviyole B radyasyonu (UVB) 290-315 nm'lik enerjisi ile dermis ve epidermiste 7-dehidrokolesterol aracılığı ile absorbe olur (Holick, 2003). Bu absorpsiyon rijit steroid yapısını previtamin D3 olarak bilinen daha

esnek bir molekülün yapımına neden olur. Previtamin D3 iki formda bulunur. Termodinamik olarak daha az avantajlı cis,cis formu vitamin D3'e dönüşür. Previtamin D3 hexane veya etanol gibi izotropik organik solüsyonlarda, 37°C'de birkaç gün içerisinde vitamin D3'e dönüşür. Previtamin D3'ün vitamin D3'e termal olarak tetiklenmiş isomerizasyonunu arttırırken 7-dehidrokolesterol plazma membranında trigliseritlerin polar baş grubu ve yağlı asit hidrokarbon zinciri içerisinde birleştirilir. Güneş ışığı temasında 7-dehidrokolestrol hızlıca vitaminD3'e izomerize olan cis,cis konformerine çevrilir . Vitamin D3 dermal kapiller yatağın vitamin D bağlayıcı proteine bağlandığı extraselüler boşluğa plazma membranından dışarıya doğru boşaltılır (Holick, 2008).

İnsanların deri pigment genleri güneş ışığına uyum göstererek güneş ışığının zararlı etkilerinden korunacak şekilde gelişmiştir. Ancak deri, yeterli UVB radyasyon miktarının geçişine izin vererek D vitamini üretilmesine izin verir. İnsanlarda pigment geni mutasyona uğrayarak deri pigmentasyonunu azaltır ve böylece azalmış UVB radyasyon miktarından vitamin D3 sentezlemeye çalışır (Lamason ve ark., 2005).

İnsanlar D vitamini ihtiyacının %90'dan fazlasını güneş ışığına maruz kalarak alır (Holick, 1994; Holick, 2003; Holick, 2004). Derinin oldukça yüksek bir D vitamini üretme kapasitesi vardır. 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 konsantrasyonu arttırdığı gözlemlenmiştir (Holick, 2003, Holick, 2004, Holick, 2002). 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 yeterlidir (Holick, 2002; Holick, 2003; Holick, 2004.). Çalışmalar vücudun %20'sinin doğrudan güneş ışığına maruz kalmasıyla ya da bronzlaşmanın kandaki 25(OH)D3 artışına neden olduğunu göstermiştir. (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 miktarını üretecek ve melanoma gibi ölüme yol açabilecek deri kanseri türlerinden bireyleri koruyacak şekilde dizayn edilmiştir (Garland ve Garland 1990).

Tablo 2. D vitamini içeren gıdalar (<http://www.cc.nih.gov/ccc/supplements/vitd.html#food>.)

Gıdalar	Uluslararası Birim – Biyolojik Ünite (IU)
Morina Karaciğer yağı	1360 IU
Somon	360 IU
Uskumru	345 IU
Sardunya	270 IU
Yılanbalığı	200 IU
Süt, vitamin D destekli yağsız, yarım yağlı, tam yağlı	98 IU
Margarin	60 IU
Hububat çubukları	50 IU
Puding (Dvitamini içeren sütle yapılmış)	50 IU
Kuru tahıllar	40-50 IU
Karaciğer	30 IU
Yumurta sarısı	25 IU

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 2012 yılı mart ve nisan ayları içerisinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine tedavi amacıyla başvuran 60 hasta, OMÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında D vitamini eksikliği tanısı konmuş 30 hasta ve OMÜ akademik personelinden 15 gönüllü sağlıklı birey olmak üzere toplam 105 birey (50 erkek, 55 kadın, yaş aralığı 21-47) dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerin D vitamini düzeylerinin belirlenmesi için kan 25(OH)D seviye ölçümleri OMÜ Tıp Fakültesinde yapıldı. Aynı merkezde çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilecek kemik yapım yıkım mekanizmasında yer alan kalsiyum, fosfor, parathormon, alkalen fosfataz ve albumin kan seviye ölçümleri yapıldı. Sistemik hastalığı olan (Diabetes Mellitus, Hipertiroidizm, Hiperparatiroidizm, Malabsorbsiyon, Karaciğer ve Renal yetmezlik, Osteoporoz tedavisi alanlar), sigara kullanan, 1 yıl içerisinde periodontal tedavi görmüş olan, 3 ay öncesine kadar antibiyotik kullanan, hamilelik durumu olan, D vitamini veya kalsiyum takviyesi alan, kalsiyum karbonat, kalsiyum laktat, kalsiyum glukonat tedavisi gören bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırmanın amacı ve içeriği anlatılıp gönüllü olarak araştırmaya katıldıklarına dair bilgi verilip gönüllü onam formu imzalatıldı. Araştırma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Toplantı tarihi 11.08.2011, Etik Kurul Karar No: 2011/368).

3.1. Çalışma Grupları

1999 Uluslararası Periodontoloji Çalıştayı kriterlerine uygun şekilde generalize agresif periodontitis (30 birey, yaş aralığı 21-40) ve generalize kronik periodontitis (30 birey, yaş aralığı 30-47) tanısı kondu. Klinik kriterler agresif periodontitis için ve en az 8 dişte 6 mm'den fazla cep derinliği olması, alveolar kemik kaybının radyolojik olarak gösterilmesi ve en az üç dişin santral keser ve birinci molar dışındaki dişlerde olmasıdır. Generalize kronik periodontitiste ise temel faktör lokal faktörlerin varlığı (plak, diştaşı) her yarım çenenin en az 2 bölgesinde 5mm'den fazla cep derinliği ve 1mm'den fazla ataşman kaybı, 8 diştten daha fazla dişte kemik rezorbsiyonu ve ailesel olarak agresif periodontitisin tanımlandığı akrabası olmamasıdır. Periodontal sağlıklı bireyler ise OMÜ akademik ve idari personel arasından gönüllü olanlar arasından (15 birey, yaş aralığı 26-39) çalışma ve yaş grubu ortalaması göz önüne alınarak seçildi.

Grup1 (Sağlıklı): OMÜ akademik personelinden gönüllü 15 birey

Grup2 (AP): Generalize Agresif periodontitis teşhisi konmuş 30 hasta,

Grup3 (KP): Generalize kronik periodontitis teşhisi konmuş 30 hasta,

Grup 4 (D Vit. Eks.): OMÜ Tıp Fakültesi İç hastalıkları A.D.'da D vitamini eksikliği tanısı konmuş 30 hasta

3.2. Periodontal Değerlendirme

Klinik olarak plak indeksi (Silness & Loe, 1964), sondalamada kanama (Bleeding on Probing-BOP) (Ainamo ve Bay, 1975), sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyeleri ve radyografik değerlendirmeler yapıldı.

Plak indeksi (PI) :

Kod 0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

Kod 1: Göz ile dişin yüzeyinde bakteri plağı görülmemekte fakat sondalama ile sondanın ucunda bakteri plağı izlenmektedir.

Kod 2: Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağı ile kaplıdır ve bu birikinti göz ile seçilebilmektedir.

Kod 3: Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, bu birikintinin kalınlığı dişeti oluşunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölge yumuşak debris ile doludur.

Sondalamada kanama (BOP): Tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, distobukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden ölçüm yapıldı. Periodontal sonda yardımı ile sulkus içinde kuvvet uygulamadan hafifçe gezildi. 5 saniye sonra incelenen bölge kanama var (+) ya da kanama yok (-) şeklinde değerlendirildi.

Sondalanan Cep Derinliği (SCD): Tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden

marjinal dişeti kenarından sondalanabilen cep tabanı arasındaki mesafe milimetrik olarak Williams sondu ile ölçüldü.

Klinik Ataşman Seviyesi (KAS): Tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere altı yüzeyinden mine-sement sınırından sondalanabilir cep tabanına kadar olan mesafe milimetrik olarak Williams sondu ile ölçüldü.

3.3 İstatiksel Analizler

Çalışma gruplarının parametrik değerleri aritmetik ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Gruplara ait ölçüm değerleri normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden, gruplar arası çoklu analiz için ANOVA testi, post-hoc ikili karşılaştırmalar için de Bonferroni testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS (Ver.12) paket programı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Grupların demografik yüzde ve ortalamaları Tablo3 ve Tablo4’de verilmiştir.

Tablo 3. Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı.

Grup	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Sağlıklı	10	66,7	5	33,3	15	14,2
AP	10	33,3	20	66,7	30	28,6
KP	17	56,7	13	43,3	30	28,6
D vit. Eks.	13	43,3	17	56,7	30	28,6
TOPLAM	50	47,6	55	52,4	105	100,0

Tablo 4. Tüm çalışma grubunun yaş ortalaması: 34,06±6,7 (Aralık: 21-47)

Grup	Yaş
Sağlıklı	30,93±3,8 ^c
AP	29,87±5,2 ^{cd}
KP	39,43±4,7 ^{abd}
D Vit. Eks.	34,43±7,2 ^{bc}

^a Sağlıklı Gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^b AP Grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^c KP grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^d D Vit. Eks. grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

4.2. Klinik Periodontal Bulgular

Tablo 5. Gruplara ait sondalanan cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), sondalamada kanama (BOP), plak indeksi (PI) ve gingival indeks (GI) değerleri.

Parametre	Sağlıklı	AP	KP	D Vit. Eks.	p
SCD	1,68±0,2 ^{bcd}	4,24±0,5 ^{acd}	3,61±0,7 ^{ab}	3,22±1,1 ^{ab}	0,000
KAS	0,00±0,0 ^{bcd}	4,16±0,6 ^{acd}	3,31±0,8 ^{abd}	2,43±1,5 ^{abc}	0,000
BOP	13,30±4,4 ^{bcd}	72,17±7,9 ^{ad}	68,41±16,1 ^{ad}	52,4±25,3 ^{abc}	0,000
PI	0,81±0,2 ^{bcd}	1,84±0,4 ^a	1,98±0,5 ^a	1,66±0,7 ^a	0,000
GI	0,56±0,2 ^{bcd}	1,87±0,3 ^{ad}	1,81±0,2 ^a	1,55±0,6 ^{ab}	0,000

^a Sağlıklı Gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^b AP Grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^c KP grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^d D Vit. Eks. grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

Sondalanan Cep Derinliği: SCD ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,000$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığının saptanması amacıyla ikili karşılaştırma analizleri yapıldı. Sağlıklı grup ile AP grubu ($p=0,000$), sağlıklı grup ile D Vit. Eks. grubu ($p=0,000$) ve sağlıklı grup ile KP grubu ($p=0,000$), AP grubu ile KP grubu ($p=0,011$), AP grubu ile D Vit Eks. grubu ($p=0,000$), değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulundu.

Klinik Ataşman Seviyesi: KAS ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,000$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığının saptanması amacıyla ikili karşılaştırma analizleri yapıldı. Sağlıklı grup ile AP grubu ($p=0,000$) sağlıklı grup ile D Vit. Eks. grubu ($p=0,000$) ve sağlıklı grup ile KP grubu ($p=0,000$), KP grubu ile D vit. Eks. grubu ($p=0,004$), AP grubu ile D vit. Eks. grubu ($p=0,000$), KP grubu ile AP grubu ($p=0,005$) değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulundu.

Sondalamada Kanama (BOP): BOP ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,000$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığının saptanması amacıyla ikili karşılaştırma analizleri yapıldı. Sağlıklı grup ile AP grubu ($p=0,000$), sağlıklı grup ile D Vit. Eks. grubu ($p=0,000$) ve sağlıklı grup ile KP grubu ($p=0,000$), KP grubu ile D Vit. Eks. grubu ($p=0,002$), AP grubu ile D vit. Eks. Grubu ($p=0,000$) değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulundu.

Plak İndeksi (PI): PI ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,000$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığının saptanması amacıyla ikili karşılaştırma analizleri yapıldı. Sağlıklı grup ile AP grubu ($p=0,000$), sağlıklı grup ile D Vit. Eks. grubu ($p=0,000$) ve sağlıklı grup ile KP grubu ($p=0,000$) değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulundu.

Gingival İndeks (GI): GI ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,000$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığının saptanması amacıyla ikili karşılaştırma analizleri yapıldı. Sağlıklı grup ile AP grubu ($p=0,000$), sağlıklı grup ile D Vit. Eks. grubu ($p=0,000$) ve sağlıklı grup ile KP grubu ($p=0,000$), AP grubu ile D vit. eksikliği olan grup ($p=0,009$) değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulundu.

4.3. Laboratuvar Bulguları

Tablo 6. 25(OH)D Seviyesinin gruplara göre dağılımı

Grup	25(OH)D (ng/mL)
Sağlıklı	15,26±4,3 ^{bd}
AP	11,07±4,3 ^{ac}
KP	15,33±5,8 ^{bd}
D Vit. Eks.	10,32±4,0 ^{ac}

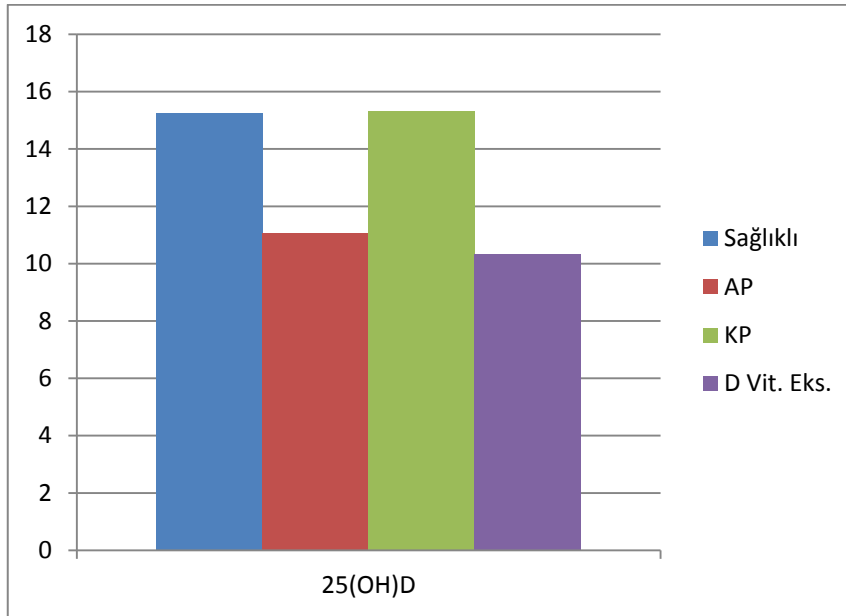
^a Sağlıklı Gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^b AP Grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^c KP grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^d D Vit. Eks. grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

25(OH)D ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (p=0,000). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığının saptanması amacıyla ikili karşılaştırma analizleri yapıldı. Sağlıklı grup ile AP grubu (p=0,037), Sağlıklı grup ile D Vit. Eks. grubu (p=0,008), AP grubu ile KP grubu (p=0,004) ve KP grubu ile D Vit. Eks. grubu (p=0,000) değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulundu.



Şekil 7. Gruplara ait 25(OH)D değerleri

Tablo 5. Gruplara göre parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (a.fosfataz) ve albumin seviyelerinin dağılımları.

Parametre	Çalışma Grupları				p
	Sağlıklı	AP	KP	D Vit. Eks.	
PTH (pg/mL)	56,49±21,9	56,57±17,4	62,51±21,8	62,81±21,8	0,52
Kalsiyum (mg/dL)	9,59±0,4	9,60±0,4	9,63±0,4	9,42±0,3	0,15
Fosfor (mg/dL)	3,39±0,5	3,38±0,6	3,57±0,5	3,77±0,5	0,08
A.Fosfataz (U/L)	63,67±17,7	64,50±15,6	65,97±19,5	70,00±12,7	0,52
Albumin (gr/dL)	5,00±0,2 ^{bd}	4,70±0,2 ^a	4,80±0,2	4,69±0,3 ^a	0,001

^a Sağlıklı Gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^b AP Grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^c KP grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

^d D Vit. Eks. grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık var (p<0,05)

PTH (p:0,52), Kalsiyum (p:0,15), Fosfor (p:0,08) ve Alkalen Fosfataz (p:0,52) değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Albumin ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (p=0,000). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığının saptanması amacıyla ikili karşılaştırma analizleri yapıldı. Sağlıklı grup ile AP grubu (p=0,002), Sağlıklı grup ile D Vit. Eks. grubu (p=0,001) değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulundu.

5.TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, patojen mikroorganizmalar ve konak yanıt arasındaki ilişkiler sonucu meydana gelip bu ilişkiler hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde önemli ölçüde rol oynamaktadır (Page ve Kornman, 1997). Patojen mikroorganizmaların varlığı periodontal hastalığın başlamasında 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 etkisi bulunmaktadır (Kornman, 1996; Page ve Kornman, 1997).

D vitamininin hidroksiapatit yapısındaki önemli bir komponent olan kalsiyum başta olmak üzere kemik mineral metabolizmasında rol alması (Holick,1996; Kaye, 2007), enflamasyonla ilişkili sitokinlerin salınımıyla karakterize birçok enflamatuvar hastalıkta önemli rol oynaması (Tetlow ve Woolley, 1999; Srivastava ve Ambrus, 2004; Giuliatti ve ark., 2007), immünomodulator etkileri ve bazı otoimmün hastalıklarla ilişkisinin gösterilmesi (Mathieu ve Adorini, 2002; Uitterlinden ve ark., 2004; Van Etten ve Mathieu, 2005) nedeniyle periodontal hastalıklar için bir araştırma konusu haline gelmiştir.

D vitamininin kemikte çok sayıda etkisi vardır. Gıdalarla kalsiyum alınmadığında bile kan kalsiyum değerinin normal sınırlarda kalmasını sağlar. Bunu PTH ile birlikte kemiklerden kalsiyum serbestleştirerek ile sağlar (Shoback ve ark., 2009). D vitamini bağırsaktaki emilimi uyararak, böbreklerde reabsorbsiyon yaparak ve kemik rezorbsiyonuyla kalsiyum ve fosfat dengesinde önemli rol oynar (Haussler ve ark., 1998). Vitamin D eksikliği diyetdeki kalsiyum ve fosfatın yetersiz emilimine sebep olur ve bu da paratiroit hormonun fazla salgılanmasına neden olarak rikets ve osteomalazi gibi hastalıklara yol açar (Demay, 1995; Goldring ve ark., 1995). Ayrıca osteoporoz açısından da önemlidir. Osteoporoz kemiğin organik ve mineral içeriğinin kaybıyla karakterize, kemik kırılabilirliğini arttıran metabolik bir hastalıktır (Holick, 1996). Vitamin D eksikliği osteoporotik kırıklar için bir risk faktörüdür (vanSchoor ve ark., 2008) ve osteoporotik kadınların 1,25(OH)2D3 ile tedavisi kemik mineral yoğunluğunu arttırarak kırık insidansını azaltır (Richy ve ark., 2004). Osteoporoz ve periodontal hastalıklar risk faktörleri açısından iki yönlü bazı ortak yönler taşırlar (Kuo

ve ark., 2008). Çene kemiklerindeki azalmış kemik yoğunluğu alveolar porozitenin artmasına neden olur ve periodontal patojenlerin invazyonunu takiben daha hızlı bir kemik rezorbsiyonuna neden olabilir (Amano ve ark., 2008).

D vitamininin kemik ve mineral metabolizması, enflamasyon, immün sistem üzerine gösterilen etkileri, çalışmamızın temel amacı olan D vitamininin periodontal hastalıklar üzerine olan etkilerini incelememize neden olmuştur. Temel amacımız kronik periodontitis ve agresif periodontitis gibi etyolojileri ve seyirleri farklı periodontal hastalıklarla sağlıklı periodontal dokuya sahip bireylerin D vitaminini düzeylerini incelemek ve D vitamini eksikliği görülen bireylerin periodontal sağlığını değerlendirmektir. Çalışmamızda kemik mineral metabolizmasını etkileyecek sistemik hastalığa sahip bireylerin dahil edilmemesi ile sadece güneş aracılığıyla ve gıdalar ile elde edilen D vitamininin etkisinin anlaşılması hedeflenmiştir. Ayrıca mart ve nisan aylarının seçilmesiyle de kış aylarında güneş aracılığı ile sentezi azalan ve gıda desteği ile alımının arttırılması gereken D vitamini seviyesinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın amacına paralel D vitamini seviyesi veya D vitamini takviyelerinin dental dokulara etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışma da çalışmamıza benzer bir şekilde agresif periodontitis, kronik periodontitis ve periodontal sağlıklı bireylerin klinik periodontal parametreleriyle D vitamini seviyesi arasındaki ilişki incelenmiştir (Liu ve ark., 2009). Bu çalışmanın devamı niteliğindeki başka bir çalışmada başlangıç periodontal+ tedavinin D vitamini seviyesine etkisi incelenmiştir (Liu ve ark., 2010).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda D vitamini ile ataşman kaybı arasındaki ilişki araştırılmıştır (Dietrich ve ark., 2004) ve D vitamini ile gingival enflamasyon arasındaki ilişki incelenmiştir (Dietrich ve ark., 2005).

Yapılan bir çalışmada kalsiyum ve D vitamini desteğinin diş kayıpları üzerine etkileri incelenmiştir (Krall ve ark., 2001). Yine yapılan bir çalışma gıdalardan ve D vitamini tabletleriyle alınan desteğin alveolar kemik kaybıyla bir ilişkisi olup olmadığını araştırmıştır (Krall, 2001).

Başka bir çalışma da D vitamininin periodontal cerrahi üzerine etkileri incelenmiş, ileri derecede kronik periodontitise sahip bireylere cerrahi işlem yapıp D

vitamini desteği alan bireylerle almayanlar klinik parametrelerle karşılaştırılmıştır (Bashutski ve ark., 2011).

Hamile kadınlarda yapılan bir çalışmada hamile ve orta veya ileri derecede periodontitisli hastalar ile sağlıklı periodontal dokuya sahip hamile bireylerin D vitamini seviyeleri karşılaştırmıştır (Bogges ve ark., 2011).

Periodontal idame tedavisi altındaki bireylerin incelendiği çalışmalar da D vitamini ve kalsiyum desteğinin klinik periodontal skorlar üzerine etkileri incelenmiştir (Miley ve ark., 2009; Garcia ve ark., 2011).

Yine beslenmenin önemine dikkat çeken bir çalışma da günlük süt ve süt ürünlerinin kullanımıyla periodontitis görölme sıklığı arasındaki ilişki incelenmiştir (Zahrani, 2006).

Çalışmamız 2012 yılı Mart ve Nisan ayları içinde yaşları 26 ile 39 yaşları arası 15 sağlıklı birey yaşları 21 ile 40 yaşları arası 30 generalize agresif periodontitis hastası, yaşları 30 ile 47 arası 30 kronik periodontitis hastası ve yaşları 22 ile 45 arası 30 D vitamini eksikliği tanısı konmuş bireylerde kemik metabolizmasıyla ilişkili olarak 25(OH)D, kalsiyum, fosfor, parathormon, alkalen fosfataz ve albumin seviyeleri incelenmiştir.

Çalışma grupları, etyolojileri ve patogenezleri farklı olan (Page ve ark., 1983; Lang, 1999; Novak ve Novak, 2006) generalize kronik periodontitis ve generalize agresif periodontitisli bireylerden seçilmiştir. Bu hastalıklara sahip bireylerde D vitamini seviyesi ölçümleri çalışmamızın temel araştırma amacını oluşturmaktadır. Ayrıca sağlıklı periodontal dokuya sahip bireylerden de bir grup oluşturarak hem periodontal açıdan sağlıklı bireylerdeki D vitamini seviyesinin tespit edilmesi hem de periodontal hastalığıya sahip bireylerle kıyaslanması amaçlanmıştır. Çalışmamızda bir grup da D vitamini eksikliğine sahip bireylerden oluşturulmuştur. OMÜ Tıp Fakóltesi Endokrinoloji Bölümü'nde D vitamini eksikliği tanısı konmuş bireylerin periodontal sağlık durumları incelenerek, bu bireylerle diğer grupların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Liu ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları çalışma da agresif periodontitis, kronik periodontitis ve periodontal sağlıklı bireylerin D vitamini seviyeleri kıyaslanmıştır. Dietrich ve ark.'nın 2004 ve 2005 yıllarında yaptıkları çalışmalarda ise

herhangi bir periodontal hastalık teşhisi konmadan tüm bireylerin D vitamini ve periodontal durumları arasındaki ilişki incelenmiştir.

Farklı aylardaki farklı güneş açılarının derideki D vitamini üretme kapasitesini değiştirmesinden dolayı (Holick, 2008) çalışmamızda bireyler aynı zaman diliminde değerlendirilmiştir. Liu ve ark., (2009) yaptıkları çalışmada bireylerden senenin farklı aylarında alınan kan örneklerinde 25(OH)D başta olmak üzere ilgili biyokimyasal bileşenlerin miktarının mevsimlere bağlı olarak etkilenebileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda D vitamini seviyesini ölçmek için 25(OH)D kullanılmıştır. Çünkü 25(OH)D, D vitamininin yeterli, eksik ya da zararlı olacak şekilde fazla olup olmadığının tespit edilmesinde kullanılan vitamin D ürünüdür (Holick, 2006a). 25(OH)D D vitamininin hem oral yolla hem de güneş ışınlarıyla alınan toplam miktarını yansıtır (Holick, 2006a).

Çalışmamızda D vitamininin yanı sıra kemikle ilgili biyomarkırlar olan parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve albumin seviyeleri de incelendi. PTH kan kalsiyum konsantrasyonunun optimum düzeyde tutmak için kemik, böbrek ve bağırsak üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı olarak etki gösterir (Holick, 2006b). Bu etkilerini kalsiyuma hassas reseptör sayesinde, paratiroid dokuda gerçekleştirir ve serum kalsiyum seviyesinin düşmesiyle PTH sekresyonu artarak dengeyi kurar (Holick, 2006b). Ayrıca PTH, serum kalsiyum seviyesinin düşmesiyle D vitamininin aktif formunun oluşumunda böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimatik aktivitesini arttırarak görev alır (Aggarwal ve Zavras, 2012). PTH seviyesi serum D vitamini, kalsiyum, magnezyum, kortizol gibi kemik apozisyonu ve rezorpsiyonundaki diğer faktörlerle yönetilir (Rude ve ark., 2009).

Kasların kasılması, pıhtılaşma ve nöron iletişimi gibi bir çok görevde yer alan kalsiyum ve fosfor diş ve kemik dokunun en önemli mineral içeriğini oluşturur (Renkema ve ark., 2008). Periodontitis ile kalsiyum arasında sadece birkaç çalışmada (Nishida ve ark., 2010) ilişki gösterilmesine rağmen kemik ve mineral metabolizmasının en önemli içeriği olması nedeniyle çalışmamızda seviyeleri incelenmiştir. Benzer şekilde osteoid oluşumu ve mineralizasyonunda görev aldığı bilinen (Singer ve Eyre, 2008) alkalen fosfataz ve kalsiyumu bağlayan, plazmada

bulunan en yaygın protein olan albumin (Shaklai ve ark., 1984) seviyeleri de incelenmiştir.

Çalışma grupları arasındaki 25(OH)D miktarı incelendiğinde, Sağlıklı grup ile KP grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken AP grubunun D vitamini seviyesi bu iki gruba kıyasla istatistiksel olarak düşük bulundu. Bulgular incelendiğinde Sağlıklı (15,26±4,3ng/ml), AP (11,07±4,3ng/ml) ve KP (15,33±5,8 ng/ml) gruplarının 25(OH)D seviyelerinin D vitamini eksikliği (20ng/ml'den düşük) veya yetersizliği (30 ng/ml'den düşük) sınırlarının altında olduğu görüldü. Klinik parametreler incelendiğinde AP grubunun SCD ve KAS değerlerinin diğer gruplara kıyasla yüksek olduğu bulundu. D Vit. Eks. Grubu D vitamini seviyesi bakımından diğer gruplarla kıyaslandığında AP grubu ile arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken diğer gruplara kıyasla daha düşük bulundu. Klinik parametreler incelendiğinde D Vit. Eks. Grubunun istatistiksel olarak SCD değerleri açısından Sağlıklı gruptan yüksek AP grubundan daha düşük seviyede, KAS değerleri açısından Sağlıklı gruptan yüksek AP ve KP grubundan düşük seviyede, BOP değerleri açısından Sağlıklı gruptan yüksek AP ve KP grubundan düşük olduğu görüldü.

Liu ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları çalışma da agresif periodontitisli bireylerin serum D vitamini seviyeleri sağlıklı bireylere kıyasla yüksek bulunurken [29.28 nmol/l'e karşı 21.60 nmol/l (11,73 ng/ml'e karşı 8,65 ng/ml), p<0,05], kronik periodontitis grubu değerleri (25,45 nmol/l = 10,19 ng/ml) diğer iki grup ile istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır [çalışmamızda Sağlıklı (15,26±4,3ng/ml), AP (11,07±4,3ng/ml) ve KP (15,33±5,8 ng/ml)]. Agresif periodontitis grubunun SCD ve KAS değerleri kronik periodontitis grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p<0,05).

Dietrich ve ark.'nın 2004 yılında yaptığı çalışmada bireyler periodontal hastalık gruplarına göre ayrılmadan yaş gruplarına göre değerlendirilmiştir. 20 ve 49 yaşları arasındaki erkek bireylerin ortalama serum 25(OH)D seviyesi 68 nmol/L (27,2 ng/ml), kadın bireylerin 60 nmol/L (24ng/ml), 50 yaş ve üstü erkek bireylerdeki ortalama 25(OH)D seviyesi 69nmol/L (27,6 ng/ml) kadınlarda ise 61 nmol/L (24,4 ng/ml) olarak bulunmuştur. 50 yaş üstü erkek ve kadınlarda ataşman kaybı ve düşük D vitamini seviyesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak 50 yaş altı erkek ve kadın

bireylerde ataşman kaybı ve D vitamini arasında bir ilişki saptanamamıştır. Yine yapılan bir çalışmada Birleşik Devletlerde 6700 sigara içmeyen birey incelenmiş ve yüksek D vitamini seviyesi saptanan bireylerde sondalamada kanama oranı daha az bulunmuştur (Dietrich ve ark., 2005). Bu ilişkinin D vitamini seviyesinin 36-40 ng/ml üstünde olabileceği bildirilmiştir. Ancak hastalar periodontal hastalıklar sınıflarına göre ayrılmamış ve D vitamininin regüle ettiği kemikle alakalı biomarkırlar incelenmemiştir.

D vitamininin periodontal cerrahi üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma da ileri derecede kronik periodontitise sahip 40 bireye periodontal cerrahi işlemi uygulanmıştır. Hastalara iyileşme zamanına denk gelen 6 hafta boyunca kalsiyum ve D vitamini desteği, hastaların kendi uyguladığı teriparatid (yeni kemik oluşumuna yardımcı olan ve kırık riskini azaltan bir ilaçtır) veya plasebo verilmiştir. Klinik ve radyografik veriler yaklaşık 1 yıl incelenmiştir. D vitamini eksikliğine sahip (16-19ng/mL) plasebo hastalarında D vitamini yeterli seviyedeki bireylere kıyasla düşük düzeyde klinik ataşman kazancı ve düşük düzeyde sondalanan cep derinliği azalması görülmüştür. Teriparatid kullanan hastalarda, 1 yıllık süreçte ataşman kaybı ve cep derinliği açısından fark görülmezken radyolojik kemik içi defekt çözünürlükleri D vitamini seviyesi yeterli olan bireylerin D vitamini eksikliği görülen bireylere kıyasla daha iyidir. Sonuç olarak periodontal cerrahi yapıma aşamasındaki D vitamini eksikliğinin 1 yıllık süreçte tedavi sonuçlarını negatif yönde etkilediğini bildirmişlerdir (Bashutski ve ark., 2011).

Hamile kadınlarda vaka kontrol olarak yapılan bir çalışmada vaka grubu orta veya ileri derecede periodontitisli hamile kadınlardan, kontrol grubu ise periodontal sağlıklı hamile kadınlardan seçilerek gebeliğin 14. ve 26. haftalarında alınan kanda 25(OH)D seviyeleri ölçülmüştür. Vaka grubunda kontrol grubuna göre daha düşük 25(OH)D seviyesi (23ng/ml'e karşılık 40 ng/ml) ve daha fazla genel vitamin D eksikliği olduğu bildirilmiştir (%65'e karşılık %29). D vitamini eksikliğinin hamilelik sırasındaki annenin periodontal sağlığı ile ilişkili olduğunu ve D vitamini desteğinin anne oral sağlığı için yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (Bogges ve ark., 2011).

İngiltere'de postmenapozal osteoporozu sahip kadınlarda yapılan bir çalışmada bireyler aktif veya geçirilmiş periodontal hastalığa sahip bireyler olarak incelenmiştir (Jabbar ve ark., 2011). Osteoporozu sahip bireylerde 25(OH)D seviyesi 66,62±43,76

nmol/L (26ng/ml), kontrol grubunda ise 97,21±45,76 nmol/L (39ng/ml) olarak bulunmuştur. Gruplar aktif periodontal hastalığa sahip (semptomatik) ve sahip olmayan bireyler olarak incelendiğinde aktif periodontal hastalığa sahip bireylerde 25(OH)D seviyesi 64,48±38,38 nmol/L (26ng/ml) bulunurken sahip olmayan bireylerde 83,07±47,61 nmol/L (33ng/ml) olarak bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, D vitamini ile ilgili Ağustos ve Eylül aylarında yapılan bir çalışmada batılı giyim tarzı ile giyinen kadınlarla kapalı giyinen kadınlar karşılaştırılmış, kapalı giyinen kadınlarda (33,1ng/ml'e karşı) diğer gruba (53,9ng/ml) göre daha düşük D vitamini seviyesi olduğu bildirilmiştir (Guzel ve ark., 2001). Başka bir çalışmada Mayıs ve Temmuz ayları arasında anne ve onların yeni doğanları ile hamile olmayan kadın kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Ortalama D vitamini değerleri anne grubunda 15,9 ng/ml, yeni doğanlarda 9,4 ng/ml, kontrol grubunda ise 19 ng/ml bulunmuştur. Sonuç olarak ülkemizde üreme çağındaki kadınlarda ve onların yeni doğanlarında D vitamini eksikliğinin önemli bir problem olduğunu bildirmişlerdir (Ergür ve ark., 2009).

D vitamininin periodontal dokulara etkisinde D vitamini takviyelerini inceleyen çalışmada kalsiyum ve D vitamini desteğinin diş kayıpları ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada 145 erkek ve kadın hastaya 500 mg/gün kalsiyum desteği, 700IU/gün D vitamini desteği ya da plasebo verilmiştir. Kalsiyum ve D vitamini desteği alan hastalarda plasebo alan hastalara göre % 60 daha az diş kaybetme risklerinin olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmada D vitamini ve kalsiyum bir arada verildiğinden D vitaminin etkisi tam olarak net değildir. Bu çalışmada periodontal hastalıklar üzerinde durulmamıştır (Krall ve ark., 2001). Yine Krall'ın 2001'de 550 kişiyi incelediği çalışmada 4 yıllık süre zarfında gıdalardan alınan ve D vitamini tablet desteği ile periodontal kemik kaybı arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Ancak D vitamini alımının sadece oral yoldan olması yeterli bir kriter olmayabilir. Çünkü D vitamininin asıl kaynağının güneş olduğunu bildirmişlerdir.

Miley ve ark., 2009'da yaptıkları çalışmada, periodontal idame tedavisi altında 51 bireyin 23'üne D vitamini (≥ 400 IU/gün) ve kalsiyum (≥ 1000 mg/gün) oral olarak verilirken, 28 bireye destek tedavi yapılmamıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında D vitamini ve kalsiyum desteği alan bireylerde düşük gingival indeks skorları, daha az

sondalama derinliği, furkasyon tutulumu, ataşman kaybı ve alveolar kret yüksekliğinde azalma olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak periodontal idame tedavisi kapsamında D vitamini ve kalsiyum desteği alan bireylerde daha iyi bir periodontal sağlık elde edilmiştir. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmanın bu ilişkiyi güçlendirebileceğini bildirmişlerdir. Yine bu çalışmanın devamı olan bir çalışmada bireyler 1 yıl daha takip edilmiş ve sonuçların D vitamini ve kalsiyum desteği alan bireylerde daha olumlu olduğu bildirilmiştir (Garcia ve ark., 2011).

Kemikle ilgili diğer parametreler incelendiğinde gruplar arasındaki PTH, kalsiyum, fosfor ve a.fosfataz değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Albumin değerleri gruplar arası istatistiksel fark gösterse de diğer tüm parametreler gibi albumin seviyesi de normal sınırlar içindedir.

A.fosfataz'ın osteoid oluşumu ve mineralizasyonunda görev aldığı ve eksikliği veya fazlalığının kemik rezorbsiyonu ve apozisyonu ile ilgili olduğu bilinir (Singer ve Eyre, 2008). Çalışmamızda a.fosfataz değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak ($p < 0,005$) bir fark görülmemiştir (Sağlıklı: $63,67 \pm 17,7$, AP: $64,50 \pm 15,6$, KP: $65,97 \pm 19,5$, D vit eks: $70,00 \pm 12,7$ U/L) ve ortalama değerler normal sınırlar ($35-104$ U/L) içindedir. Liu ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı çalışma da çalışmamıza benzer bir şekilde gruplar arasında istatistiksel fark görülmemiştir. Liu ve ark., Agresif periodontitis grubunda $60,2 \pm 18,2$ U/L, kronik periodontitis grubunda $63,1 \pm 24,4$ U/L ve sağlıklı kontrol grubunda $64,1 \pm 16,6$ U/L olarak bulmuşlardır.

Kalsiyum ve fosfor kemik metabolizmasıyla yakından ilişkilidir. Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel ($p < 0,005$) olarak bir fark görülmemiştir ve ortalama değerler (kalsiyum için, sağlıklı: $9,59 \pm 0,4$, AP: $9,60 \pm 0,4$, KP: $9,63 \pm 0,4$, D vit. Eks: $9,42 \pm 0,3$ mg/dL; fosfor için sağlıklı: $3,39 \pm 0,5$, AP: $3,38 \pm 0,6$, KP: $3,57 \pm 0,5$, D vit. Eks: $3,77 \pm 0,5$ mg/dL) normal sınırlar (kalsiyum: $8,1-10,7$ mg/dl; fosfor: $2,3-4,7$ mg/dl) içindedir. Birleşik devletlerde yapılan bir çalışma da 11787 birey incelenmiş ve yalnızca 20 ve 39 yaşları arasındaki bayan bireylerde kalsiyum ve periodontitis arasında ilişki gözlemlenmiştir (Nishida ve ark., 2000). Liu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada kalsiyum miktarı açısından çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında fark görülmezken fosfor seviyesi incelendiğinde sağlıklı grubun fosfor miktarı agresif ve kronik periodontitisli gruba kıyasla yüksek bulunmuştur.

PTH serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde kemik, böbrek ve bağırsaklara direk ve indirek etkisi olan önemli bir hormondur ve seviyesi D vitamini miktarı azaldığında serum kalsiyum düzeyini arttırmak için yükselir (Aggarwal ve Zavras, 2012). Çalışmamızda PTH seviyesinde gruplar arasında istatistiksel olarak ($p < 0,005$) bir fark görülmemiştir ve ortalama değerler (Sağlıklı: $56,49 \pm 21,9$, AP: $56,57 \pm 17,4$, KP: $62,51 \pm 21,8$, D vit. Eks: $62,81 \pm 21,8$ pg/mL) normal sınırlar (15-65 pg/ml) içindedir. Sağlıklı 15 bireyden 3'ünde, AP'li 30 bireyden 9'unda, KP'li 30 bireyden 12'sinde ve D vit. Eks. olan 30 bireyden 11'inde PTH seviyesi üst sınır olan 65pg/mL den yüksek bulunmuştur. Çalışma grubumuzdaki bireylerin PTH seviyelerinin artışı yukarıda belirttiğimiz D vitamini seviyesinin düşmesiyle ilişkili olabilir.

Albumin kalsiyumu bağlayan ve plazmada en yaygın olarak bulunan proteindir (Shaklai ve ark., 1984). Çalışmamızdaki albumin seviyeleri incelendiğinde sağlıklı grubun değerleri AP ve D vit. Eks. gruplarına kıyasla istatistiksel olarak ($p < 0,005$) yüksek bulunurken tüm grupların ortalama değerleri (Sağlıklı: $5,00 \pm 0,2$, AP: $4,70 \pm 0,2$, KP: $4,80 \pm 0,2$, D vit. Eks: $4,69 \pm 0,3$ gr/dL) normal sınırlar (3,5-5,0 gr/dl) içindedir. 244 kişinin incelendiği bir çalışmada agresif periodontitisli bireylerin albumin seviyesi periodontal sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (Shi ve ark., 2008). Yapılan bir araştırmada deneysel enflamasyonda albumin seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (Schreiber ve ark., 1982).

Çalışmamızda 25(OH)D seviyesi ölçümleri sadece belirli bir dönemde yapılmıştır. Kapalı mekanlarda çalışma, giyinme tarzı, ekonomik sebeplere bağlı beslenme şartları ve obezite gibi uzun dönemde D vitamini eksikliğine sebep olacak unsurların değişmediğini varsaysak bile sonuçlar uzun dönemi yansıtmamaktadır. Bir diğer kısıtlama ise gruplar arası yaş farkıdır. Gruplar birbirine yakın yaşlardan seçilmeye özen gösterilmesine rağmen agresif periodontitisin daha genç yaşlarda ve kronik periodontitisin daha ileri yaşlarda görülme sıklığı istatistiksel olarak bu farkı doğurmuştur.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda D vitamini eksikliği görülen bireylerin periodontal sağlığın daha kötü olması ve yeterli D vitamini takviyesi alan bireylerdeki periodontal sağlığın iyi yönde etkilenerek diş kayıplarının azalması gibi olumlu etkileri D vitamininin periodontal dokular üzerindeki olumlu etkilerini pekiştirir.

D vitamininin periodontal sağlık üzerine etkilerini inceleyen Liu ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda (Liu ve ark., 2009; liu ve ark., 2010) bu ilişkiye farklı bir bakış açısı getirmiştir. Bu çalışmada agresif periodontitisli bireylerdeki D vitamini düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu bildirmişler ve bu durumu periodontal enflamasyonun varlığıyla ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışmanın devamı niteliğindeki 2010 yılındaki çalışmada ise toplam 19 generalize agresif periodontitis hastası incelenmiştir. Bu hastalardan periodontal tedavi öncesi ile tedaviden 2 ve 6 ay sonrası diş eti oluğu sıvısı toplanmıştır. Periodontal tedaviden 2 ay sonra sistemik olarak 25(OH)D ve IL-1B seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. Diş eti oluğu sıvısında is tedaviden 2 ve 6 ay sonra 25(OH)D ve IL-1B seviyelerinde düşüş olduğunu bildirerek, enflamatuvar periodontal dokularda 25(OH)D üretilbileceği hipotezini ne sürmüşlerdir.

Yapılan bazı klinik çalışmalarda D vitamininin kemik oluşumu ve kemik dokunun korunmasında görev aldığı (Aksnes ve Aarskog, 1982; Specker ve ark., 1992) ve kemik mineral yoğunluğunu artırarak vertebral olmayan kırıkların azalmasında (Chapuy ve ark., 1994; Dawson-Hughes ve ark., 1997; Triverdi ve ark., 2003) nemli rol oynadığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise D vitamininin çeşitli dokularda sitokin üretimini ve hücre proliferasyonunu inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Walters, 1992; D'Ambrosio ve ark., 1998). Bu çalışmaların sonuçlarına göre D vitamininin antienflamatuvar özellikleri ve kemik mineral yoğunluğuna olan etkisi düşünüldüğünde, D vitamini eksikliğinin periodontal hastalıkların oluşum ve prognozunu etkileyebileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre AP grubunun D vitamini seviyesi sağlıklı ve KP grubuna kıyasla daha dşktir. Bu sonuç periodontal hastalığın şiddeti ve hızını arttıran nedenlerden birinin de D vitamini eksikliği olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1.** Agresif periodontitisli bireylerin kandaki D vitamini seviyesi periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylere kıyasla düşük bulundu. Periodonsiyumda yıkımı hızlandıracak ve şiddetlendirecek nedenlerden birinin de D vitamini eksikliği olabileceğini ve bu konuda daha fazla araştırmaya gerek olduğunu düşünmekteyiz.
- 2.** Periodontal sağlıklı bireylerle kronik periodontitisli bireylerin D vitamini seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.
- 3.** D Vit. Eks. grubunun ortalama klinik ataşman seviyesi, GI ve BOP değerleri periodontal sağlıklı bireylere kıyasla yüksek bulundu. Her ne kadar bu sonuçlar yapılan çalışmalara paralel olarak D vitamini eksikliğinin periodontal sağlığı kötü yönde etkilediğini gösterse de çalışmamızın kış dönemini yansıtması sebebiyle bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.
- 4.** Araştırılan tüm gruplarda ortalama D vitamini düzeyi D vitamini eksikliği sınırının altında bulundu.
- 5.** Gruplar arası PTH, Kalsiyum, Fosfor, A.Fosfataz değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Tüm grupların ortalama Albumin değerleri normal sınırlar içinde gözlenirse de Sağlıklı grubun ortalama Albumin değeri AP ve D vit. Eks grubundan istatistiksel olarak yüksek bulundu.
- 6.** Agresif periodontitise sahip bireylerde D vitamini seviyesi belirlenmesinin rutin bir klinik süreç haline getirilmesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.
- 7.** Ülkemizin coğrafi konumu göz önüne alındığında, güneş aracılığıyla D vitamini sentezinin de kış ayları boyunca azalması sebebiyle klinisyenlerin D vitamini alımını arttıracak tavsiyeleri (D vitamini içeren gıdalar, D vitamini tablet ve damlaları) hastalarına önermeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH. Innate immunity. Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. Philadelphia: Pennsylvania; 2005; 283.
- Aggarwal P, Zavras A. Parathyroid hormone and its effects on dental tissues Oral Dis. 2012 Jan;18(1):48-54.
- Aksnes L, Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: effect of sexual maturation and implications for growth. J Clin Endocrinol Metab 1982;55:94-101.
- Albandar JM, Brown LJ, L e H. Putative periodontal pathogens in subgingival plaque of young adults with and without early-onset periodontitis. J Periodontol, 1997;68(10), 973-81.
- Amano Y , Komiyama K , Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. J Oral Sci 2009;51(1), 11-20.
- Amling M, Priemel M, Holzmann T, Chapin K, Rueger JM, Baron R, Demay MB Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis : formal histomorphometric and biomechanical analyses. Endocrinology 1999;140, 4982- 4987.
- Baer PN. The case for periodontosis as a clinical entity. J Periodontol, 1971; 42, 516-520.
- Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, Giannobile WV, McCauley LK The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes J Dent Res. 2011;90(8):1007-12.
- Baxter JC. The Nutritional Intake of Geriatric Patients with Varied Dentitions. J Prosthet Dent 1984; 51: 164-168.
- Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. J Clin Invest. 1985;76:370-373.
- Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Thursz M, Whittle HC, Hill AV Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. J Infect Dis 1999;179:721-724.
- Bianco SDC, Peng J-B, Takanaga H, Suzuki Y, Crescenzi A, Kos CH, Zhuang L, Freeman MR, Gouveia CHA, Wu J, Luo H, Mauro T, Brown EM, Hediger MA Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene. J Bone Miner Res 2007; 22:274-285.

- Bogges KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo CA Jr. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol*. 2011 Feb;82(2):195-200.
- Bortell R, Barone LM, Tassinari MS, Lian JB, Stein GS. Gene expression during endochondral bone development: evidence for coordinate expression of transforming growth factor- β 1 and collagen type I. *J Cell Biochem* 1990; 44: 81–91.
- Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorder comprising syndrome X? *Br J Nutr* 1998; 79:315-327.
- Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001:1009–1028.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Klfor O, et al. 1 Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993;366:575–580.
- Brett PM, Zygianni P, Griffiths GS, Tomaz M, M, D'Aiuto F, Tonetti M. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res* 2005;84:1149-1153.
- Brito Junior RB, Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, de Souza AP, Barros SP Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease. *J Periodontol* 2004;75: 1090-1095.
- Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996; 17:333–368.
- Canalis E. Effect of platelet-derived growth factor on DNA and protein synthesis in cultured rat valvaria. *Metabolism* 1981; 30: 970–7.
- Canalis E, Lorenzo J, Burgess WH, Maciag T. Effects of endothelial cell growth factor on bone remodeling in vitro. *J Clin Invest* 1987.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081–2.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maaner M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int*. 1997;7:439–443.
- Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem* 2003; 278: 38084-38093.

- Chuck A, Todd J, Diffey B. Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photochem Photoimmun Photomed* 2001;17:168–71.
- Clarke BL, Ebeling PR, Jones JD, et al. Changes in quantitative bone histomorphometry in aging healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2264–2270.
- Cochran DL. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontol* 2008; 79(8): 1569-1576.
- D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998;101:252–62.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670–6.
- Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15: 2579-85.
- Demay, M. B. Hereditary defects in vitamin D metabolism and vitamin D receptor defects. In: *Endocrinology* (DeGroot, L. J., Besser, M., Burger, H. G., Jameson, J. L., Loriaux, D. L., Marshall, J. C., Odell, W. D., Potts, J. T, Jr. & Rubenstein, A. H., eds.; Cahil, G. F., Jr., Martini, L., Nelson, D. H., consulting eds.), W. B. Saunders (Harcourt Brace], Philadelphia, PA. 1995; vol. 2, 3rd ed., pp. 1173-1178.
- Demers LM. Clinical usefulness of markers of bone degradation and formation. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57(Suppl 237): 12–20.
- Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D₃ and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:108-113.
- Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr* 2005;82:575– 80.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G & Maerz, W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with allcause and cardiovascular mortality. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168, 1340–1349.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.
- Elders PJM, Habets LLMH, Netelenbos JC, van der Linden LWJ, van der Stelt PF. The Relation Between Periodontitis and Systemic Bone Mass in Women Between 46 and 55 Years of Age. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 492-496.

- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Chouchair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy school children. *Pediatrics* 2001; 107(4): E53.
- Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Öcal G. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(6):266-9.
- Eriksen EF, Gleruo H, Vitamin D deficiency and aging : implications for general health and osteoporosis. *Biogerontology* 2002; 3: 73-77.
- Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R. Longitudinal Study of Periodontal disease and Edentulism with Rates of Bone Loss in Older Women. *J Periodontol* 2005; 76: 11-15.
- Felner EI, Marks JF, Germak JA. A variation of vitamin D deficiency in children. *J Pediatr Endocrinol* 2001;14:203-6.
- Forman, J. P., Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Stampfer, M. J. & Curhan, G. C. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005: 46, 676–682.
- Frolik CA, Ellis LF, Williams DC. Isolation and characterization of insulin-like growth factor II from human bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 151: 1011–8.
- Fukumoto S. Physiologica lregulation and disorders of phosphate metabolism – pivotal role of fibroblast growth factor 23. *InternMed* 2008;47, 337-343.
- Garcia M, Hildebolt C, Miley D, et al. One-year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82: 25-32.
- Garland FC, Garland CF. Occupational sunlight exposure and melanoma in the US Navy. *Arch Env Health* 1990; 45:261-267.
- Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and Periodontal Disease Progression. *Periodontol* 2000 2003; 32: 105-110.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98, 451-459.
- 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 D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:47-57.
- Glorieux FH, Travers R, Taylor A, et al. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone* 2000; 26:103–109.

- Goldring, S. R., S. M. Krane & Avioli, L. V. Disorders of calcification: osteomalacia and rickets. In: *Endocrinology* (De Groot, L. J., Cahil, G. F., Jr., Martini, L., Nelson, D. H., eds.), 1995; vol. 2, 3rd ed., pp. 1204-1227. W. B. Saunders (Harcourt Brace), Philadelphia, PA.
- Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001 Oct;10(8):765-70.
- Hart, T.C. Genetic risk-factors for early-onset periodontitis. *J Periodontol*, 1996; 67, 355-366.
- Hatun S, Islam O, Çizmecioglu F, Kara B, Berk F, Gokalp AS. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girl who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005;135:218-22.
- Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, Dominguez CE, Jurutka PW. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone MinerRes* 1998;13, 325-349.
- Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003;49:277-300.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-6.
- Heilborn JD, Nilsson MF, Kratz G, Weber G, Sorensen O, Borregaard N, et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol* 2003;120:379-89.
- Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70, 1032-1038.
- Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004;215:31-8.
- Hildebolt CF. Osteoporosis and Oral Bone Loss. *Dentomaxillofac Radiol* 1997; 26: 3-15.
- Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S. Estrogen and/or Calcium Plus Vitamin D Increase Mandibular Bone Mass. *J Periodontol* 2004; 75: 811-816.
- Hoenderop JGJ, vanLeeuwen JPTM, van der Eerden BCJ, Kersten FFJ, van der Kemp AWCM, Merillat A-M, Waarsing JH, Rossier BC, Vallon V, HummlerE,

- Bindels RJM Renal Ca²⁺ wasting, hyper absorption, and reduced bone thickness in micelacking TRPV5. *J ClinInvest* 2003; 112, 1906-1914.
- Holick MF. The cutaneous photosynthesis of previtamin D₃: a unique photoendocrine system. *J InvestDermatol* 1981;77:51- 8.
- Holick MF. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr* 1990;120:1464-9.
- Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619 –30.
- Holick MF. Vitamin D and bone health. *J Nutr.* 1996 Apr;126(4 Suppl):1159S-64S.
- Holick MF. Vitamin D. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross CA (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease* (9nd ed). Baltimore: Williams & Williams 1999; 329-345.
- Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87–98.
- Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296 –307.
- Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. IN: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Eds. *Harrison İç hastalıkları prensipleri 15.baskı*, İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri, 2004:2192-205.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
- Holick MF. Variations in 25-hydroxyvitamin D assay results (letter). *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:210.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062 2072.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353–373.
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Sixth Edition, Chapter 17.* Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:129–137.
- Holick MF Vitamin D Deficiency Medical Progress. *The New England Journal Of Medicine.* Boston: Jul 19, 2007;357(3):266.

- Holick MF. Sunlight, U V-Radiation, Vitamin D and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:1-15.
- Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application *Ann Epidemiol* 2009;19:73–78.
- Holcik MF. Vitamin D: extraskelatal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:381-400.
- Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta H, Francis R, Tuck S. Plasma Vitamin D and Cytokines in Periodontal Disease and Postmenopausal Osteoporosis. *J Periodont Res* 2011; 46: 97-104.
- Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006;36:52-72.
- Jeffcoat M. The Association Between Osteoporosis and Oral Bone Loss. *J Periodontol* 2005; 76(11):2125-2132.
- Jonhson RB, Gilbert JA, Cooper RC et al. Effect of Estrogen Deficiency on Skeletal and Alveolar Bone Density in Sheep. *J Periodontol* 2002; 73: 383-391
- Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr in Rev* 2000; 21:296-302.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998 ;78(4):1193-231.
- Kato S, Fujiki R, Kim MS, Kitagawa H. Ligand-induced transrepressive function of VDR requires a chromatin remodeling complex, WINAC. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):372-80.
- Kaye EK Bone health and oral health. *J Am Dent Assoc.* 2007 May;138(5):616-9.
- Kelsey SM, Makin HL, Macey MG, Newland AC. Gamma interferon augments functional and phenotypic characteristics of vitamin D3- induced monocytoid differentiation in the U937 human leukaemic cell line. *Leuk Res* 1990;14:1027-33.
- Kim MS, Fujiki R, Kitagawa H, Kato S. 1alpha,25(OH)2D3-induced DNA methylation suppresses the human CYP27B1 gene. *Mol Cell Endocrinol.* 2007 Feb;265-266:168-73. Epub 2007 Jan 23.
- Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000 2001; 25: 8-20.
- Kitazawa R, Kitazawa S Vitamin D3 augments osteoclastogenesis via vitamin D-responsive element of mouse RANKL gene promoter. *BiochemBiophysResCommun* 2002; 290, 650-655.

- Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Trabecular Bone Mineral Density of Mandible and Alveolar Height in Postmenopausal Women. *Scand J Dent Res* 1993; 101:166-170.
- Kornman KS. Microbiology and the etiology of periodontal diseases. Ed: Wilson T.G.Jr., Kornman K.S., *Fundamentals of Periodontics*. Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, Berlin, London, Tokyo, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw, 1996: s. 47- 57.
- Krall EA. The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease *Ann Periodontol*. 2001 ;6(1):209-13.
- Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med*. 2001 Oct 15;111(6):452-6.
- Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011 Feb 10;51:311-36.
- Kutuzova GD, Akhter S, Christakos S, Vanhooke J, Kimmel-Jehan C, DeLuca HF. Calbindin D9k knock out mice are indistinguishable from wild-type mice in phenotype and serum calcium level. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103, 12377-12381.
- Kuo L-C, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008;122:417-433.
- Lamason RL, Mohidcen MAPK, Mest JR et al. SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 2005; 310(5755):1782-1786.
- Lang, N.P., Bartold, P.M., Cullinan, M., Jeffcoat, M., Mombelli, A., Murakami, S., Page, R., Papapanou, P., Tonetti, M., Van Dyke, T. International classification workshop. Consensus report: Aggressive periodontitis. *Annals of periodontology*, 1999; 4, 53.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies K M, Recker RR. & Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85, 1586–1591.
- Lavine WS, Maderazo EG, Stolman J, Ward PA, Cogen RB, Greenblatt I. Robertson PB. Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile and rapidly progressing periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 1979;14, 10-19.
- Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cel* 2007; 130:456–469.

- Li YC, Amling M, Pirro AE, Priemel M, Meuse J, Baron R, Delling G, Demay MB. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology*. 1998 Oct;139(10):4391-6.
- Lindhe J, Karring T, Lang PN. Clinical periodontology and implant dentistry. _n Lindhe J, Karring T, Araujo M. ed. *Anatomy of the periodontium*. Blackwell Munsgaard a Blackwell Publishing Co. 4th Edition 2003; 3-49.
- Listgarten; M.A.. Structure of the microbial flora associated with periodontal health an disease in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol*,1976: 47(1), 1-18.
- Liu K, Meng H, Tang X, Xu L, Zhang L, Chen Z, Shi D, Feng X, Lu R. Elevated plasma calcifediol is associated with aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2009 Jul;80(7):1114-20.
- Liu K, Meng H, Lu R, Xu L, Zhang L, Chen Z, Shi D, Feng X, Tang X. Initial periodontal therapy reduced systemic and local 25-hydroxy vitamin D(3) and interleukin-1beta in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2010 Feb;81(2):260-6.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
- Makishima M, Yamada S Targeting the vitamin D receptor: advances in drug discovery. *Expert Opin Ther Pat* 2005; 15,1133-1145.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
- Malloy PJ, Pike JW, Feldman D The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25- dihydroxy vitamin D-resistant rickets. *EndocrRev* 1999;20, 156-188
- Manolagas SC, Provvedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol Cell Endocrinol*. 1985 Dec;43(2-3):113-22.
- Martin TJ, Ng KW, Suda T. Bone cell physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 833-58.
- Masada, M.P., Persson, R., Kennedy, J.S., Lee, S.W., Page, R.C., Allison, A.C. Measurement of interleukin-1_ and -1_ in gingival crevicular fluid: implications for periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 1990;25, 156-163.
- Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, Van Looveren R, Maes C, Carmeliet P, Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes

- osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. *J Clin Invest*. 2006 Dec;116(12):3150-9. Epub 2006 Nov 9.
- Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8: 174–9.
- Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001;1:135-45.
- McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 1989; 124: 1247–53.
- McGrath J, Feron F, Eyles D. Vitamin D: The neglected neurosteroid? *Trends Neurosci* 2001; 24: 570-571.
- Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao Y . Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2007; 43, 133-159.
- Michigami T, Suga A, Yamazaki M, Shimizu C, Cai G, Okada S, Ozono K. J Biol. Identification of amino acid sequence in the hinge region of human vitamin D receptor that transfers a cytosolic protein to the nucleus. *Chem*. 1999 Nov 19;274(47):33531-8.
- Miller SC: Precocious advanced alveolar atrophy, *J Periodontol* 1948;19:146
- Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF. Cross-sectional Study of Vitamin D and Calcium Supplementation Effects on Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80: 1433–1439.
- Nielson MN, von der Recke P, Hansen MA, Overgaard K, Christiansen C. Estimation of the effect of salmon calcitonin in established osteoporosis by biochemical bone markers. *Calc Tissue Int* 1994; 55: 8–11.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26, 662-687.
- Naito M, Miyaki K, Naito T, Zhang L, Hoshi K, Hara A, Masaki K, Tohyama S, Muramatsu M, Hamajima N, Nakayama T. Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men. *Int J Med Sci*. 2007 Aug 22;4(4):216-22.
- Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. TRPV5 and TRPV6 in Ca²⁺ (re)absorption: regulating Ca²⁺ entry at the gate. *Pflugers Arch* 2005; 451, 181-192.
- Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the Risk for Periodontal Disease. *J Periodontol* 2000; 71: 1057-1066.

- Novak JM. Classification and epidemiology of periodontal diseases. In: Clinical periodontology, Ninth ed., Eds, Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A.: W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002;64-73.
- Novak MJ, Novak KF. Chronic periodontitis. In: Clinical Periodontology. Eds: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, 10. Basım,W.B. Saunders Co., China, s.494-499, 2006.
- Offenbacher, S., Heasman, P.H., Collins, J.G.. Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease. J Periodontol, 1993;64, 432-444.
- Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z, D vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2008; 6(1): 23-31.
- Page RC, Altman LC, Ebersole JL, et al: Rapidly progressive periodontitis: a distinct clinical condition, J periodontol 1983; 54, 197.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol. 2000, 1997;14: 9-11.
- Park KS, Nam JH, Choi J The short vitamin D receptor is associated with increased risk for generalized aggressive periodontitis. J Clin Periodontol 2006;33, 524-528.
- Peterlik, M. & Cross, H. S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. European Journal of Clinical Nutrition 2009: 63, 1377–1386.
- Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. Science 1983; 221:1181-3.
- Raisz LG, Martin TJ. Prostaglandins in bone and mineral metabolism. In: Bone and mineral research annual, vol 2. (Ed. Peck WA), Pp. 286. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984.
- Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G. Effect of vitamins D₂ and D₃ supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter. Calcif Tissue Int 2004;74:150-6.
- Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. Age Aging 1985;15:35– 40.
- Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. Ann Med. 2008;40(2):82-91.
- Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. Osteoporos Int. 2004 Apr;15(4):301-10.

- Rosenfeld MG, Lunyak VV, Glass CK. Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response. *Genes Dev.* 2006 Jun 1;20(11):1405-28.
- Rucker D, Ezzat S, Diamandi A, Khosravi J, Hanley DA. IGF-I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community-dwelling men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:491–499.
- Rude KR, Singer RF, Gruber EH. Review skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 131–141.
- Saiman L, Tabibi S, Starner TD, San Gabriel P, Winokur PL, Jia HP, et al. Cathelicidin peptides inhibit multiply antibiotic-resistant pathogens from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2838-44.
- Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J Assoc Physicians India* 2002;50:554-8.
- Schmidt-Gayk H, Bouillon R, Roth HJ. Measurement of vitamin D metabolites (calcidiol and calcitriol) and their clinical significance. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57(Suppl 237): 35–45.
- Schreiber G, Howlett G, Nagashima M, et al. The acute phase response of plasma protein synthesis during experimental inflammation. *J Biol Chem* 1982;257: 10271-10277.
- Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim, T. & Beaglehole, R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *International Journal of Epidemiology* 1990;19, 559–563.
- Scragg R, Sowers M. & Bell, C. Serum 25- hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Hypertension* 2007; 20, 713–719.
- Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26:97–122.
- Shaklai NS, Robert L. Garlick, and H. Franklin Bunn Nonenzymatic Glycosylation of Human Serum Albumin Alters Its Conformation and Function 1984; 259(6) 3812-3817.
- Shi D, Meng H, Xu L, Zhang L, Chen Z, Feng X, Lu R, Sun X, Ren X. Systemic inflammation markers in patients with aggressive periodontitis: a pilot study *J Periodontol.* 2008 Dec;79(12):2340-6.
- Shinchuk LM, Holick MF. Vitamin D and rehabilitation: improving functional outcomes. *Nutr Clin Pract.* 2007;22:297-304.

- Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D, Eds. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji (Çeviri editörü: Arsalın M).8 baskı, Ankara:Günes Tıp Kitabevleri, 2009:281-345.
- Shulman AI, Larson C, Mangelsdorf DJ, Ranganathan R. Structural determinants of allosteric ligand activation in RXR heterodimers. *Cell*. 2004 Feb 6;116(3):417-29.
- Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Aug 11;353(6):604-15.
- Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(10):739-50.
- Slots J, Ting M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontology* 2000,1999: 20, 82–121.
- Spektor MD, Vandesteen GE, Page RC. Clinical studies of one family manifesting rapidly progressive, juvenile and prepubertal periodontitis. *J Periodontol*,1985: 56(2), 93-101.
- Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992;120:733–9.
- Spector TD, Keen RW, Arden NK, Morrison NA, Major PJ, Nguyen TV, Kelly PJ, Baker JR, Sambrook PN, Lanchbury JS, Eisman JA Influence of vitamin D receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain. 1995;BMJ 310.
- Srivastava MD, Ambrus JL. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ analogs on differentiation induction and cytokine modulation in blasts from acute myeloid leukemia patients. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2119-2126.
- Stabholz, A., Mann, J., Agmon, S., Soskolne, W.A. The description of a unique population with a very high prevalence of localized juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 1998;25, 872-878.
- Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990;322:422-7.
- Sun JL, Meng HX, Cao CF, Tachi Y, Shinohara M, Ueda M, Imai H, Ohura K Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and periodontitis. *J Periodontal Res* 2002; 37, 263-267.
- Tachi Y, Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Shinohara M, Ueda M, Imai H, Ohura K Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with chronic periodontitis. *Life Sci* 2003; 73, 3313-3321.

- Taguchi A, Sanada M, Suei Y. Effect of Estrogen Use on Tooth Retention, Oral Bone Height and Oral Bone Porosity in Japanese Postmenopausal Women. *Menopause* 2004; 11: 556-562.
- Takano-Yamamoto T, Rodan GA. Direct effects of 17 β -estradiol on trabecular bone in ovariectomized rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2172–6.
- Tanaka, H., Abe, E., Miyaura, C., Kuribayashi, T., Konno, K., Nishii, Y. & Suda, T. 1 α ,25- Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL-60). *Biochemical Journal* 1982;15, 713–719.
- Tanaka H, Seino Y. Direct action of 1,25- dihydroxyvitamin D on bone: VDRKO bone show sexcessive bone formation in normal mineral condition. *J SteroidBiochemMolBiol* 2004; 89-90, 343- 345.
- Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach to enhance vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1478-1483.
- Tetlow LC, Woolley DE. The effects of 1 α ,25- dihydroxyvitamin D(3) on matrix metalloproteinase and prostaglandin E(2) production by cells of the rheumatoid lesion *Arthritis Res* 1999;1:63-70.
- 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.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999; 334: 563-568
- Thomas KK, Lloyd-Jones DH, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338:777–783.
- Thummel KE, Brimer C, Yasuda K, Thottassery J, Senn T, Lin Y, Ishizuka H, Kharasch E, Schuetz J, Schuetz E. Transcriptional control of intestinal cytochrome P-4503A by 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3. *Mol Pharmacol.* 2001 Dec;60(6):1399-406.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469
- Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, Pols HAP, van Leeuwen JPTM Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338, 143-156.
- Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 2006; 371, 1-12.

- Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4623–32.
- Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple IL. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2011 Mar;38 Suppl 11:142-58
- Van Dyke, T.E., Schweinebraten, M., Cianciola, L.J., Offenbacher., S., Genco, R.J (1985). Neutrophil chemotaxis in families with localized juvenile periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 20, 503-514.
- Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.
- Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SMF, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008; 42, 260-266
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856
- Vieth R. Why “vitamin D” is not a hormone, and not a synonym for 1,25-dihydroxyvitamin D, its analogs or deltanoids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:571-3
- Waerhaug J: Subgingival plaque and loss of attachment in periodontosis as well as observed in autopsy material, *J Periodontol* 1976;47:636
- Walters MR. Newly Identified Actions of the Vitamin D Endocrine System. *Endocr Rev* 1992; 13: 719-764.
- Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D’Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117, 503-511.
- Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* 2007;177:161-6.
- Welch TR, Bergstrom WH, Tsang RC. Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr* 2000;137:143-5.
- White JH. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases, and Regulation of Innate Immunity. *Infect Immun* 2008; 76: 3837-3843
- Wical KE, Swoope CC. Studies of Residual Ridge Resorption. II. The Relationship of Dietary Calcium and Phosphorus to Residual Ridge Resorption. *J Prosthet Dent* 1974; 32: 13-22.

- Wiese RJ, Uhland-Smith A, Ross TK, Prael JM, DeLuca HF. Up-regulation of the vitamin D receptor in response to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ results from ligand-induced stabilization. *J Biol Chem* 1992;267:20082-6.
- Yang S, Smith C, DeLuca HF. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D₃ and 19-nor-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₂ suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1158:279-86.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 1998; 3597-3602.
- Yoshihara A, Sugita N, Yamamoto K, Kobayashi T, Miyazaki H, Yoshi H Analysis of vitamin D and Fcγ receptor polymorphisms in Japanese patients with generalized early-onset periodontitis. *J Dent Res* 2001;80, 2051-2054.
- Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T, Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu A, Matsumoto T, Kato S Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997;16, 391-396
- Zahrani MS. Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence *J Periodontol*. 2006 Feb;77(2):289-94.
- Zittermann A. Vitamin D in Preventive Medicine: Are We Ignoring the Evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-572.
- Zmuda JM, Cauley JA, Danielson ME, Wolf RL, Ferrell RE Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone turnover, and rates of bone loss in older African-American women. *J Bone Miner Res* 1997;12, 1446-1452.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Emrah Anbarcıoğlu

Doğum Yeri: Erzurum

Doğum Tarihi: 08.06.1984

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu: Merzifon Kara Mustafa Pařa İlkokulu (1991-1996), Merzifon Anadolu Lisesi (1996-2002), Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi (2002-2007), Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Periodontoloji A.D (2008-2012)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Sağlık Bakanlığı Sinop ADSM (2012-)

İletişim Bilgileri: eanbarcioglu@yahoo.com