

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**PERİODONTAL HASTALIKLARIN PATOGENEZİNDE SERUM
VİTAMİN D SEVİYESİNİN ROLÜ VE ALVEOLAR KEMİK
ÜZERİNE ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

İPEK NAZ KARASU

DOKTORA TEZİ

ANKARA - 2023

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**PERİODONTAL HASTALIKLARIN PATOGENEZİNDE SERUM
VİTAMİN D SEVİYESİNİN ROLÜ VE ALVEOLAR KEMİK ÜZERİNE
ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

İPEK NAZ KARASU

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ŞULE BULUT

ANKARA - 2023

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

..... Anabilim Dalı Bir öge seçin. Programı çerçevesinde tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Bir öge seçin. Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: Tarih girmek için tıklayın veya dokununuz.

Tez Adı:

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

.....	
.....	
.....	
.....	
.....	

ONAY

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 10/07/2023

Öğrencinin Adı, Soyadı: İpek Naz KARASU

Öğrencinin Numarası: 21710493

Anabilim Dalı: Periodontoloji

Programı: Periodontoloji

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Prof. Dr. Şule Bulut

Tez Başlığı: PERİODONTAL HASTALIKLARIN PATOGENEZİNDE SERUM VİTAMİN D SEVİYESİNİN ROLÜ VE ALVEOLAR KEMİK ÜZERİNE ETKİSİ

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 55 sayfalık kısmına ilişkin, 10/07/2023 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %14'tür. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

"Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını" inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci imzası:

ONAY

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgisini, anlayışını ve sevgisini esirgemeyen, farklı şehirler ve hatta ülkelerde olsak da desteğini her zaman hissettiğim, hayata bakış açısı ile örnek aldığım, sevgili danışman hocam sayın

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, hem akademik hem mesleki olarak gelişmemi sağlayan saygıdeğer hocalarım,

Bana her zaman bir abla ve öğretmen olan, sevgisini, bilgisini, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, karşılaştığım her problemde tutunabildiğim eller olan, çok sevdiğim hocalarım sayın

Her zaman ilgisiyle yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini aktarmakta sonsuz sabır gösteren, desteğini her zaman hissettiren, sevgili abim,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, her konuda destek ve sevgileriyle yanımda olan, başta olmak üzere Periodontoloji Anabilim Dalı'ndaki çok değerli arkadaşlarıma,

Pozitif enerjileri, destekleri ve sevgileriyle hep yanımda olan değerli arkadaşlarım, bana kendimden çok güvenen, beni her zaman destekleyen, kendimi geliştirmeme katkı sağlayan

Bugünlere gelmemi sağlayan, ailem oldukları için gurur duyduğum, hayatımın hiçbir aşamasında elimi bırakmayan, sonsuz sabırları, karşılık beklemeden gösterdikleri sevgi ve emekleri için

En içten teşekkürlerimi sunarım. Siz yanımda olmasaydınız bu yolculuğu tamamlamak benim için çok zordu.

ÖZET

İpek Naz Karasu, Periodontal Hastalıkların Patogenezinde Serum Vitamin D Seviyesinin Rolü ve Alveolar Kemik Üzerine Etkisi, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2023

D vitamini, periodontal hastalığın patogenezini etkilemektedir ve D vitamini eksikliğinin alveolar kemik kaybında artışa ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. D vitamininin, immünomodülatör, antifibrotik, antioksidan ve antienflamatuvar etkilerde rol oynadığı bilinmektedir. D vitamininin, hem immünomodülatör etkileri hem de kemik mineral yoğunluğuna etkileri yoluyla periodontal hastalığı etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın amacı; D vitamini ve kemik metabolizması ile ilgili biyobelirteçlerin (kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon) serum konsantrasyonlarının periodontal hastalık üzerindeki etkisini değerlendirmek ve tüm bu biyokimyasal parametreler ile radyomorfometrik indeksler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Çalışmaya toplam 137 periodontitis hastası dahil edilmiştir ve hastalar, 2017 Dünya Çalıştayı'nda oluşturulan yeni periodontitis sınıflamasına göre Evre (I, II, III, IV) ve Derece (A, B, C) gruplarına ayrılmıştır. Hastalardan venöz kan örnekleri alınmıştır ve serum örneklerinde biyobelirteçler ve D vitamini seviyeleri elde edilerek kaydedilmiştir. Dijital panoramik radyografilere kemiğin kalitesini belirlemek için mandibular kortikal indeks (MKİ) ve kemiğin kantitesini belirlemek için mental indeks (Mİ) ölçümleri yapılmıştır. Tüm periodontal hastalık gruplarında D vitamini seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiştir. D vitamini seviyeleri açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p= 0,055$). Fakat bu p değeri 0.05'e oldukça yakın olduğu için klinik anlamlılığına göre sınırda anlamlı kabul edilmiştir. Periodontal hastalığın ilerleme hızı (derece) ile D vitamini seviyesi arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH seviyeleri ile periodontitis arasındaki ilişki incelendiğinde hastalığın şiddeti (evre) ve ilerleme hızı (derece) ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. MKİ ve Mİ ile D vitamini seviyesi ve diğer biyobelirteçler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Periodontitis grupları arasında MKİ ve Mİ sonucuna göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yaş grupları arasında D vitamini seviyeleri açısından fark bulunurken, diğer biyobelirteçlerin seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. MKİ ve Mİ değerleri yaş

ve cinsiyet grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. D vitamini ve PTH seviyeleri cinsiyetler arasında farklılık göstermezken, kalsiyum, fosfor ve ALP istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda D vitamini eksikliğinin periodontitisin gelişimini ve ilerlemesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Periodontal hastalığı olan bireylerde D vitamini düzeylerinin de değerlendirilmesi desteklenmektedir. Daha büyük ve homojen dağılım gösteren katılımcı popülasyonu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: periodontitis, sınıflama, D vitamini, radyomorfometrik indeksler

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Proje No: D-KA 19/30)

ABSTRACT

İpek Naz Karasu, The Role of Serum Vitamin D Level in the Pathogenesis of Periodontal Diseases and Its Effect on Alveolar Bone, Başkent University, Institute of Health Sciences, Department of Periodontology, PhD Thesis, 2023

Vitamin D affects the pathogenesis of periodontal disease, and it has been reported that vitamin D deficiency causes an increase in alveolar bone loss and a decrease in bone mineral density. Vitamin D is known to play a role in immunomodulatory, antifibrotic, antioxidant and anti-inflammatory effects. It was concluded that vitamin D may affect periodontal disease through both its immunomodulatory effects and its effects on bone mineral density. The aim of this study is to evaluate the effect of serum levels of biomarkers (calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathormone) related to vitamin D and bone metabolism on periodontal disease and to evaluate the relationship between all these biochemical parameters and radiomorphometric indices. A total of 137 periodontitis patients were included in the study and the patients were divided into Stage (I, II, III, IV) and Grade (A, B, C) groups according to the new periodontitis classification created at the 2017 World Workshop. Venous blood samples were taken from the patients and biomarkers and vitamin D levels were obtained and recorded in serum samples. In digital panoramic radiographs, mandibular cortical index (MCI) measurements were made to determine the quality of the bone and mental index (MI) measurements were made to determine the quantity of the bone. It was observed that vitamin D levels were low in all periodontitis groups. There was no statistically significant difference between the stages in terms of vitamin D levels ($p=0,055$). However, since this p value was very close to 0,05, it was considered borderline significant according to its clinical significance. No significant relationship was observed between the rate of progression (grade) of periodontal disease and vitamin D level. When the relationship between calcium, phosphorus, ALP and PTH levels and periodontitis was examined, no significant relationship was observed with the severity (stage) and progression rate (grade) of the disease. There was no significant relationship between MCI and MI and vitamin D levels and other biomarkers. There was no significant difference between the periodontitis groups according to the results

of MCI and MI. While there was a difference between age groups in terms of vitamin D levels, no significant difference was found in the levels of other biomarkers. MCI and MI values did not differ significantly between age and gender groups. Vitamin D and PTH levels did not differ between genders, while calcium, phosphorus and ALP differed statistically. In line with these results, it is thought that vitamin D deficiency may affect the development and progression of periodontitis. The evaluation of vitamin D levels in individuals with periodontal disease is also supported. Studies with larger and homogeneously distributed participant populations are needed.

Keywords: periodontitis, classification, vitamin D, radiomorphometric indices

This study was approved by the Başkent University Medical and Health Sciences Research Board and the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee. (Project No: D-KA 19/30)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodontal Hastalık.....	3
2.2. Periodontitis Teşhisi ve Sınıflaması	3
2.2.1. Periodontitisin tanımlanması.....	4
2.2.2. Periodontitisin evrenlenmesi	4
2.2.3. Periodontitisin derecelendirilmesi	7
2.2.4. Biyobelirteçler ve vaka tanımlanması.....	9
2.3. D Vitamini	10
2.3.1. D vitamini metabolizması	10
2.3.1.1. Vitamin D reseptörü (VDR)	12
2.3.2. D vitamini ve periodontal hastalık.....	15
2.3.3. D vitamini ve kemik	17
2.3.4. D vitamini eksikliği ve seviyesinin belirlenmesi.....	18
2.3.5. Kalsiyum, fosfor, parathormon ve alkalin fosfataz.....	19
2.4. Mandibular Radyomorfometrik İndeksler	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı	25
3.2. Çalışma Grubu.....	25
3.3. Periodontal Parametrelerin Ölçülmesi.....	26
3.4. Periodontal Hastalığın Sınıflandırılması.....	27
3.4.1. Periodontitisin evrelemesi.....	27
3.4.2. Periodontitisin derecelendirilmesi	27
3.5. Radyomorfometrik Ölçümler.....	28
3.6. Biyokimyasal Ölçümler.....	28
3.6.1. Biyokimya testleri	29
3.6.2. Hormon testleri	29
3.7. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Periodontitis evreleri	5
Tablo 2. Periodontitis dereceleri.....	8
Tablo 3. D vitamini seviyesi.....	18
Tablo 4. Katılımcı sayısının periodontitisin evre ve derecelerine göre dağılımı.....	31
Tablo 5. D vitamininin periodontitis evreleri arasındaki farklılığının incelenmesi	33
Tablo 6. D vitamininin periodontitis dereceleri arasındaki farklılığının incelenmesi.....	34
Tablo 7. D vitaminin mandibular kortikal indeks grupları arasındaki farklılığının incelenmesi	34
Tablo 8. Mental indeks değerinin periodontitis evreleri arasında karşılaştırılması.....	36
Tablo 9. Mental indeks değerinin periodontitis dereceleri arasında karşılaştırılması	36
Tablo 10. Yaş grupları ve D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 11. Yaş grupları arasında biyobelirteçlerin değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 12. Cinsiyetler arasında biyobelirteçlerin değerlerinin karşılaştırılması.....	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. D vitamini metabolizmasının şematik gösterimi.....	11
Şekil 2. 1,25(OH) ₂ D ₃ 'ün VDR aktivasyonu ile hedef dokulardaki etkileri.....	13
Şekil 3. MKİ sınıflaması.....	22
Şekil 4. Mİ hesaplanması	23
Şekil 5. Yaş dağılımı	31
Şekil 6. Mandibular kortikal indeks gruplarının dağılımı	32
Şekil 7. 25(OH)D'nin histogram grafiği	33
Şekil 8. Mandibular kortikal indeks sınıflarının cinsiyetlere göre dağılımı	39
Şekil 9. Mandibular kortikal indeks sınıflarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	39

SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

25(OH)D	serum D vitamini
AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
ALP	alkalen fosfataz
ark.	arkadaşları
Ca	kalsiyum
CBCT	konik ışınlı bilgisayarlı tomografi
CRP	c-reaktif protein
DÇM	diş eti çekilmesi miktarı
EFP	Avrupa Periodontoloji Federasyonu
FGF 23	fibroblast büyüme faktörü 23
HbA1c	glikohemoglobin (hemoglobin A1C)
IL 1 β	interlökin 1 beta
IL 6	interlökin 6
IL 8	interlökin 8
IL1	interlökin 1
KAK	klinik ataşman kaybı
KMY	kemik mineral yoğunluğu
Mİ	mental indeks
MKİ	mandibular kortikal indeks
MKK	mandibular kortikal kalınlık
OPG	osteoprotegerin
P	fosfor
PMİ	panoramik mandibular indeks
PTH	parathormon
RANK	Reseptör aktivator nükleer kappa B
RANKL	Reseptör aktivator nükleer Kappa B ligandı
RXP	retinoid x reseptörleri
SCD	sondalanan cep derinliği

SKİ	sondalamada kanama indeksi
TGF β	transforme edici büyüme faktör beta
TNF α	tümör nekroz faktör alfa
UV	ultraviyole
VDR	vitamin D reseptörü
VDRE	D vitamini cevap elementi



1. GİRİŞ

Periodontitis, popülasyonun yarısından fazlasını etkileyebilen, mikroorganizmaların neden olduğu periodontal dokuların enflamatuvar bir hastalığıdır. Periodontitiste, periodontal ligamentin ve alveolar kemiğin enflamatuvar yıkımıyla birlikte klinik ataşman kaybı gözlenir. Bu kayıp genellikle periodontal cep oluşumu, alveolar kemiğin yoğunluğu ve yüksekliğindeki değişikliklerle birlikte görülür (1). Her ne kadar periodontal hastalığın başlaması için bakteriler gerekli olsa da, ilerlemenin şiddeti ve oranı, yaş, sistemik sağlık, sigara kullanımı ve genetik gibi çeşitli risk faktörlerinden etkilenir (2).

D Vitamini eksikliği ve yetersizliği, dünya genelinde bir milyardan fazla kişiyi etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. D vitamini eksikliğinin periodontitis, otoimmün hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, kalp-damar hastalıkları, kanser, tip 2 diyabet ve nörolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (3).

D Vitamini, yeterli güneş ışığı ile (kolekalsiferol) ciltte endojen olarak üretilen veya diyet yoluyla (ergokalsiferol ve kolekalsiferol) elde edilen, daha sonra karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye [25(OH)] dönüştürülen, yağda çözünen bir vitamindir (4). Kandaki kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarının dengesini korur. Aynı zamanda kemiklerin yeniden şekillenmesinin desteklenmesine yardımcı olur. D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin kemik mineralizasyonunu tedavi etmedeki etkisi, kandaki kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunun düzenlenmesine bağlıdır (5,6).

D Vitamini, periodontal hastalıkların immünomodülasyonu yoluyla patogenezi etkiler, kemik mineralizasyon yoğunluğunu artırır, kemik rezorpsiyonunu azaltır ve periodontal hastalıklara neden olan ajanlarla mücadelede etkin bir rol oynar. D vitamininin, diş çürüğü ve periodontal hastalıkların tedavisi üzerindeki önemini gösteren çalışmalar mevcuttur (7).

Sürekli düşük D vitamini ve düşük kalsiyum alımı, negatif kalsiyum dengesine, kemik mineralizasyonunda bozulmaya ve kemik yapısının kaybına neden olur (8). Düşük konsantrasyonların periodontal hastalık ilerlemesi ve diş kaybı ile ilişkisi olduğu vurgulanmıştır (9).

Periodontal enfeksiyon, osteoklastların aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu uyararak sitokinlerde lokal bir artışa neden olur. RANKL ve OPG dengesinin, glukokortikoidler, D vitamini ve östrojenle düzenlendiği gösterilmiştir (10).

Ek olarak, D vitamininin kemik mineralizasyon yoğunluğunu artırma ve rezorpsiyonu azaltma kabiliyetine bağlı olarak, periodontal hastalığın profilaksisinde ve tedavisinde D vitamini takviyelerinin kullanılabileceği ileri sürülmüştür (10).

2017 yılında yapılan, periodontal hastalıkların yeni sınıflamasıyla ilgili çalışmada, periodontal hastalıkların ilerlemesinde C-reaktif protein (CRP) ile Hemoglobin A1c'nin (HbA1c) rolü kabul edilmiş, bu biyobelirteçlerin yüksek oluşunun hastalığının ilerlemesini ve şiddetini üst basamaklara taşıdığı belirtilmiştir. Dolayısıyla klinik parametrelerle beraber periodontal hastalığın teşhis, tedavi ve klinik seyrinde bu parametrelerin değerlendirilmesinin önemi ortaya konmuştur (11).

Dijital panoramik radyografiler, periodontal hastalıklardan etkilenen hastalar ve düşük kemik mineral yoğunluğu olan hastalar için tarama ve tedavi planlamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Mandibular kemik, periodonsiyumu oluşturan dört bileşenden biridir. Mandibular kemiğin kalitesini ve kantitesini değerlendirmek ve ölçmek, rezorpsiyon belirtilerini gözlemlemek için mandibular kortikal indeks (MKİ) ve mental indeks (Mİ) gibi indeksler geliştirilmiştir (12).

Literatürdeki bilgilerin ışığında, bu çalışmanın amacı; D vitamini ve kemik metabolizması ile ilgili biyobelirteçlerin (kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon) serum konsantrasyonlarının periodontal hastalık üzerindeki etkisini değerlendirmek ve tüm bu biyokimyasal parametreler ile radyomorfometrik indeksler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Diş eti, periodontal ligament ve alveolar kemiğin oluşturduğu yapıya periodonsiyum denir. Periodonsiyumda çeşitli enflamatuvar hastalıklar gelişebilir. Enflamasyon diş eti ile sınırlı olduğunda, gingivitis olarak adlandırılırken, yıkıcı ve ilerleyici olup alveolar kemik ve periodontal ligamenti de etkilediğinde periodontitis olarak adlandırılır (13). Oral mikrobiyotanın disbiyozu ile periodontal hastalık başlar; iltihaplanma gelişir. Tedavi edilmeyen diş eti iltihabı periodontitisin gelişmesine neden olur (14). Enflamatuvar yıkım sonucu klinik ataşman kaybı, alveolar kemik kaybı ve cep oluşumu periodontitisin temel klinik özellikleridir (15,16). Mikrobiyal, çevresel ve konağa bağlı faktörlerin etkileşimi sonucunda periodontitis multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (17). Mikroorganizmalar çok önemli bir rol oynasalar da hastalığın ilerlemesi konağa bağlı risk faktörleri ile ilişkilidir. Genetik, yaş, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı da etkilemektedir (16,18). Kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit ve diyabet periodontal hastalıkla ilişkili en yaygın sistemik hastalıklardır (19).

2.2. Periodontitis Teşhisi ve Sınıflaması

Hastalıkların sınıflandırılması, etiyoloji, patogenezi ve tedavi yöntemlerini incelemek ve bir çerçeve sağlamak için gereklidir (20). 20 yıla yakın bir süre boyunca kullanılan 1999 Uluslararası Periodontal Hastalıklar Sınıflandırmasından sonra (Armitage, 1999) periodontal ve peri-implant hastalıklar için 2017 Dünya Çalıştayı'nda yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Çalıştay, Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından desteklenmiştir.

2.2.1. Periodontitisin tanımlanması

Patofizyolojilerine dayanarak periodontitisin üç formu tanımlanmıştır: nekrotizan periodontitis, sistemik hastalığın belirtisi olarak periodontitis ve daha önce kronik veya agresif şeklinde iki ayrı hastalık formu olarak kabul edilirken günümüzde tek bir form olarak kabul edilen periodontitis (21). Periodontitis vaka tanımının kilit noktası tespit edilebilir interdental klinik ataşman kaybı varlığıdır (11). Bir olgunun periodontitis vakası olarak tanımlanabilmesi için:

1. 2 veya daha fazla komşu olmayan dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAK) varlığı, veya
2. 2 veya daha fazla dişte bukkal veya oral yüzde KAK ≥ 3 mm veya cep derinliği > 3 mm tespit edilmesi ve bu klinik ataşman kaybının periodontal olmayan nedenlerden kaynaklanmaması gerekir. Bu periodontal olmayan nedenler: travmatik faktör nedeniyle diş eti çekilmesi, dişin servikaline uzanan diş çürüğü, 3. molar dişlerin malpozisyonu veya çekiminden kaynaklı 2. molar dişlerin distalinde KAK varlığı, marjinal periodonsiyumdan direne olan endodontik lezyon varlığı ve vertikal kök kırığının olmasıdır (11).

Güncel periodontitis sınıflama sisteminde periodontitis iki bileşen (Evre ve Derece) kullanılarak tanımlanmıştır. Olgunun periodontitis olduğu belirlendikten sonra evreleme ve derecelendirme aşamalarına geçilir (11).

2.2.2. Periodontitisin evrenmesi

Periodontitisin evrenmesi, hekimlere kişiye özgü olgu yönetimi için gerekli olan tüm boyutları göz önünde bulundurma konusunda yardımcı olmalı ve kişiselleştirilmiş tedaviye yönelik adımı temsil etmelidir (11).

Periodontitisin şiddeti ve hastalığın yönetiminin karmaşıklığını ayırt etmek için EVRE I, II, III ve IV'ten oluşan dört evre geliştirilmiştir. Tablo I'de gösterildiği gibi en az şiddetli evreden en şiddetli evreye kadar değişkenlik gösterir (22).

Tablo 1. Periodontitis evreleri (11)

PERİODONTİTİS EVRESİ		I.EVRE	II.EVRE	III.EVRE	IV.EVRE
ŞİDDET	En derin interdental klinik ataşman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	$\geq 5\text{mm}$	
	Radyografik Kemik Kaybı	Servikal üçlü (<%15)	Servikal üçlü (%15-%33)	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanır	
	Diş Kaybı	Periodontitise bağlı diş kaybı yok		Periodontitise bağlı diş kaybı ≤ 4 diş	Periodontitise bağlı diş kaybı ≤ 5 diş
KARMAŞIKLIK/ZORLUK		-Maksimum SCD $\leq 4\text{mm}$ -Genelde horizontal kemik kaybı	-Maksimum SCD $\leq 5\text{mm}$ -Genelde horizontal kemik kaybı	II. Evreye ek olarak, -SCD $\geq 6\text{mm}$ -Vertikal kemik kaybı $\geq 3\text{mm}$ -Sınıf II ve Sınıf III furkasyon problemi -Orta düzeyde kemik defekti	III. Evreye ek olarak, -Çiğneme disfonksiyonu -Sekonder okluzal travma (mobilité derecesi ≥ 2) -Şiddetli kemik defekti -Diş kaybına bağlı kapanışta çökme, migrasyon, açılma -Kalan diş sayısı 20'den az (10 karşıt diş)
GENİŞLİK VE YAYGINLIK	Belirleyici olarak Evreye ilave edilir	Her bir Evre için: Lokelize (<%30 diş), Generalize ($\geq$ %30 diş) veya Molar-keser diş tutulumu			

Bu evreler çeşitli değişkenler tarafından belirlenir. Klinik ataşman kaybı, kemik kaybı miktarının yüzdesi, sondalanabilir cep derinliği (23) kemik defektlerinin varlığı, furkasyon durumu (24), diş mobilitesi (25) ve periodontitis nedeniyle diş kaybı dikkate alınarak Evre değerlendirilir. Evre hastalığın şiddetine ve hastalığın yönetiminin karmaşıklığına bağlıdır (21).

Evre I Periodontitis (Hafif hastalık): Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki sınırdır ve ataşman kaybının erken evrelerini temsil eder. Evre I periodontitisli hastalar, enflamasyon ve biyofilm disbiyozisinin devam etmesine bağlı olarak ilerleme gösterebilir. Erken klinik ataşman kaybını tahmin etmek için periodontal sondalama hatalı olabilir. Tükürük biyobelirteçlerinin veya yeni görüntüleme teknolojilerinin değerlendirilmesi, Evre I periodontitisin erken tespit edilmesini sağlayabilir (11). Bu evrede, klinik ataşman kaybı 1-2 mm, sondalanabilir cep derinliği ≤ 4 mm, yatay kemik kaybının radyografik kanıtı $\leq \%15$ 'tir ve cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanabilir. Tedavi sonrası diş kaybı beklenmemektedir, bu da hastalığın iyi bir prognoza sahip olduğunu göstermektedir.

Evre II Periodontitis (Orta dereceli hastalık): Evre II, yerleşik periodontitisi temsil eder. Klinik ataşman kaybı 3-4 mm, sondalanabilir cep derinliği ≤ 5 mm, yatay kemik kaybının radyografik kanıtı $\%15$ - $\%33$ arasındadır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi veya cerrahi tedavi gerektirebilir. Tedavi sonrası diş kaybı beklenmemektedir; bu da hastalığın iyi bir prognoza sahip olduğunu göstermektedir.

Evre III Periodontitis (Şiddetli hastalık): Evre III'te, önemli derecede ataşman kaybı olmuştur ve tedavi edilmediği takdirde diş kayıpları meydana gelebilir. Kökün ortasına kadar uzanan periodontal lezyonlar ve derin kemik içi defektler, furkasyon problemleri ve periodontal diş kaybı hikayesi ile karakterizedir. Diş kaybına rağmen çiğneme fonksiyonu korunur ve tedavisi, karmaşık rehabilitasyonu gerektirmez (11). Bu evrede, klinik ataşman kaybı ≥ 5 mm, sondalanabilir cep derinliği ≥ 6 mm, $\%33$ 'ün üzerinde yatay veya dikey kemik kaybı ve Sınıf II veya Sınıf III furkasyon tutulumu olabilir. Periodontal cerrahi tedaviler veya rejeneratif tedaviler gerektirebilir.

Evre IV Periodontitis (Çok şiddetli hastalık): Evre IV'te, periodontal destek önemli ölçüde zarar görmüştür ve çiğneme fonksiyonunun kaybına yol açabilecek seviyede diş kaybına neden olabilir. Kökün apikaline kadar uzanan derin periodontal lezyonların varlığı

veya çoklu diş kaybı hikayesi ile karakterize edilir; sıklıkla sekonder oklüzal travmaya bağlı mobilite, diş kaybına bağlı kapanışta çökme, migrasyon görülebilir. Evre III' ün tüm özelliklerine ek olarak kalan diş sayısı 20'den az olabilir. Çoğunlukla, hastalığın yönetimi çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonunu ve restorasyonu gerektirir. İleri cerrahi tedavi veya rejeneratif tedavi gerekebilir. Genel durum olarak şüpheli prognoza sahiptir (22).

Periodontitisin yaygınlığını belirlemek için periodontitisten etkilenen dişlerin yüzdesi hesaplanır. Bu, lokalize periodontitis, generalize periodontitis veya molar/keser tutulumu olarak ifade edilir (11).

2.2.3. Periodontitisin derecelendirilmesi

Evreden bağımsız olarak, periodontitis bireylerde farklı düzeylerde ilerleyebilir. Tedaviye daha az öngörülebilir yanıt verebilir; bireyin sistemik hastalık ve genel sağlık durumunu etkileyebilir veya etkilemeyebilir. Derecelendirme, hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgi sağlar; buna, hastalığın ilerleme hızının geçmişe dayalı bir analizi ve risk değerlendirmesi de dahildir (11,26). Periodontitisin derecelendirilmesi hastalığın ilerleme hızının ve tedaviye beklenen yanıtın değerlendirilmesine dayanır (22).

Periodontitisin derecelendirilmesi üç seviyede yapılır:

- Derece A düşük ilerleme riskini,
- Derece B orta ilerleme riskini ve
- Derece C yüksek ilerleme riskini gösterir.

Hastanın genel sağlık durumu, sigara ve diyabetin metabolik kontrolü gibi risk faktörleri dikkate alınır. Sigara içimi veya diyabet gibi bilinen risk faktörleri periodontitisin ilerleme hızını etkiler ve sonuç olarak bir dereceden diğerine dönüşümü artırabilir. Obezite, genetik faktörler, fiziksel aktivite veya beslenme gibi ortaya çıkan risk faktörleri gelecekte değerlendirmeye katkıda bulunabilir (11).

Tablo 2. Periodontitis dereceleri(11)

PERİODONTİTİS DERECEŚİ			DERECE A (Yavaş ilerleyen)	DERECE B (Orta hızda ilerleyen)	DERECE C (Hızlı ilerleyen)
Primer kriter	İlerlemenin direkt kanıtı	Longitudinal veri (RKK veya KAK)	5 yıl boyunca kayıp olmadığına kanıtı	5 yıl boyunca <2 mm kayıp	5 yıl boyunca ≥ 2 mm kayıp
	İlerlemenin indirekt kanıtı	Kemik kaybı yüzdesi /yaş	<0,25	0,25-1.0	>1,0
		Vaka fenotipi	Fazla biyofilm birikimi ile yavaş yıkım	Biyofilm birikim miktarı ile uyumlu yıkım	Biyofilm birikim miktarına göre fazla yıkım; spesifik klinik durumlar (Örn.: Molar/keser dişler, standart tedavilere beklenen yanıtın olmaması)
Dereceyi modifiye edenler	Risk Faktörleri	Sigara kullanımı	Sigara içmeyen	Günde 10 taneden az sigara içen	Günde 10 taneden fazla sigara içen
		Diyabet	Diyabet tanısı olmayan	HbA1c < %7 olan diyabet hastaları	HbA1c ≥%7 olan diyabet hastaları
Periodontitisin sistemik etki riski	Enflamatuvar yük	Yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyobelirteçler	KAK / kemik kaybı indikatörleri	Tükürük, dış eti oluşu sıvısı, serum	?	?	?

Derece A (yavaş ilerleme): Beş yıl boyunca kemik kaybı veya KAK yok, sigara yok, diyabet yok, fazla biyofilm birikimi var ama doku tahribatı düşük seviyededir.

Derece B (orta ilerleme): Beş yılda 2 mm'den az kemik kaybı veya KAK, günde yarım paket veya daha az sigara kullanımı mevcut, HbA1c %7'den az, biyofilm yıkımla orantılıdır.

Derece C (hızlı ilerleme): Beş yıl boyunca 2 mm'den fazla kemik kaybı veya KAK, günde yarım paket veya daha fazla sigara içimi mevcut, HbA1c %7 veya daha yüksek, doku yıkımı biyofilm miktarını göre fazladır (22).

Bu sınıflandırma tedavi sürecini kolaylaştırmayı amaçlamaktadır (22).

2.2.4. Biyobelirteçler ve vaka tanımlanması

Güncel kanıtlar, bazı bireylerin periodontitise daha duyarlı olduğunu, standart tedavi prosedürlerine daha az yanıt verildiğini ve sistemik hastalıkları olumsuz yönde etkileme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Klinik parametrelerin, bu bireylerde hastalık gelişimini ve tedaviye yanıtını gözlemek için yeterli olup olmadığı belirsizdir. Biyobelirteçler, klinik parametrelerden elde edilen bilgileri artırmak için değerli olabilir. Biyobelirteçler, periodontitisin erken tespitinde tanısal doğruluğun artmasına ve derecesinin daha iyi değerlendirilmesine katkıda bulunabilir. Periodontitisin hem evrelemesinde hem de derecelendirilmesinde yardımcı olabilirler (11).

2.3. D Vitamini

D vitamini, yağda eriyebilen vitaminlerden olmakla birlikte vücutta üretilbildiği için hormon grubu olarak kabul edilir (27). D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle birlikte ciltte üretilbilmektedir. D vitamini öncül olarak üretilip, karaciğer ve böbrekte transformasyona uğrayarak aktifleşmektedir. Bu aktif formun kimyasal yapısı steroid hormonlarıyla benzerlik göstermektedir (28).

D vitamininin, kemik turn-over mekanizması, kalsiyum ve fosfor metabolizması, immün sistem ve antienflamatuvar cevap üzerine önemli etkileri vardır (29). Diyabet, romatoid artrit, kanser, kalp hastalıkları ve enfeksiyöz hastalıklar gibi çeşitli sistemik hastalıklarda koruyucu rol oynadığı bulunmuştur (30,31). D vitamini eksikliği, çocukluk çağında büyüme geriliğine sebep olabilir; yetişkinlerde ise osteopeni ve osteoporozu şiddetlendirebilir (29).

D vitamininin güneş ışığına veya ultraviyole ışığa maruziyeti ile birlikte deride oluşturulan D₃ vitamini (kolekalsiferol) ve diyetle birlikte alınan D₂ vitamini (ergokalsiferol) olmak üzere iki formu vardır. Güneş kremi kullanımı, giyim şekli ve yaş D vitamini üretimini etkileyebilmektedir (32). Somon, uskumru ve ringa balığı gibi yağlı balıklar ve güneşte kurutulmuş mantarlar gibi çok az gıda D vitamini içerir (33).

2.3.1. D vitamini metabolizması

İnsan vücudundaki D vitamininin çok büyük çoğunluğu (% 90-95) güneş ışığının deri üzerindeki etkisiyle üretilmektedir. Güneş ışığının ultraviyole B (UV-B) radyasyonunun etkisi ile (dalga boyu 290-315 nm) 7-dehidrokolesterol, önce previtamin-D₃'e, ardından hızla D₃ vitaminine dönüştürülür (29,33,34).

Metabolik aktivasyonun ilk adımı olarak vitamin D₃ (kolekalsiferol), karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D₃'e [25(OH)D₃] dönüştürülür (29,32,34). Bu form [25(OH)D₃] dolaşımdaki formdur ve kişinin D vitamini

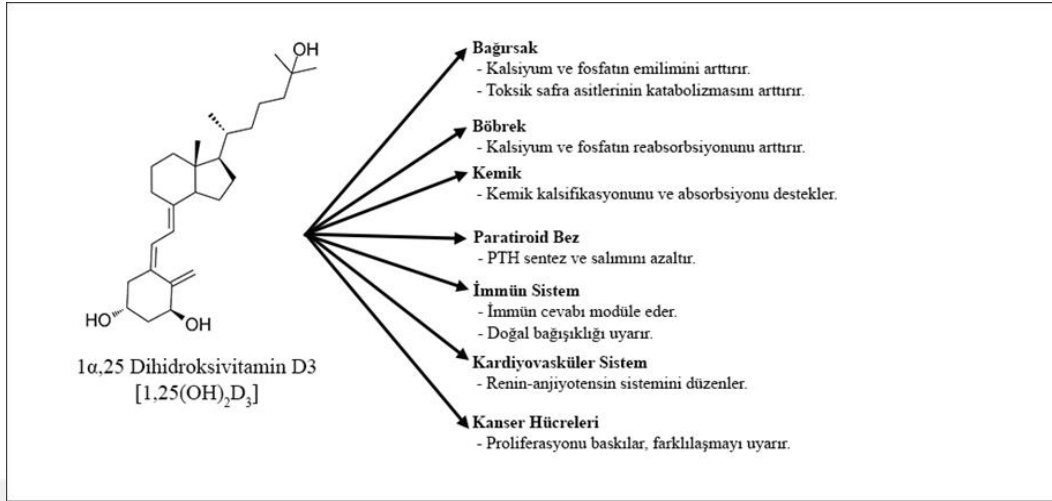
Parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve fibroblast büyüme faktörü-23'ün (FGF 23), 1 α -hidroksilaz enziminin düzenlenmesinde önemli etkisi vardır. Serum fosfor ve kalsiyum düzeylerindeki düşüş ve PTH düzeyindeki artış D vitamini üretimini artırır. Ancak, FGF 23 ise 1,25(OH)₂D₃ sentezini baskılar ve 24-hidroksilazın (CYP24A1) indüklenmesiyle 1,25(OH)₂D₃'ün safrayla atılabilen inaktif formuna katabolize edilmesine neden olur (35,37).

Kalsitriolün [1,25(OH)₂D₃], kemik yoğunluğunun korunması, doğal ve adaptif bağışıklığın düzenlenmesi, renin-anjiyotensin sisteminin regülasyonu, parathormon hormon sentezinin artırılması ve kanser hücrelerinin çoğalmasının ve farklılaşmasının inhibisyonu gibi moleküler etkileri vardır (38). Kalsitriol, kalsiyum ve fosfat homeostazından sorumludur. Kıkırdak ve kemik matrisinin mineralizasyonunda ve osteoblast gen ekspresyonunun regülasyonunda önemli role sahiptir (39).

Aktif form olan 1,25(OH)₂D₃, hedef organlarda (bağırsak, böbrek, kemik ve paratiroid bezi) vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak etki göstermektedir (34,37,40). Kalsiyum bağırsak lümeninden dolaşıma geçer. Ayrıca, NFkB ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünün ekspresyonunu stimüle eden osteoblastlardaki VDR ile etkileşime girer. Bu, osteoklast öncüllerinin olgun osteoklastlara dönüşümü ile sonuçlanır ve bu da kalsiyum homeostazını korumak için iskeletteki kalsiyum depolarını harekete geçirir (34).

2.3.1.1. Vitamin D reseptörü (VDR)

D vitamini, hedef dokulardaki biyolojik rollerinin birçoğunu hedef gen kontrol mediyatörü VDR üzerinden gerçekleştirir (41). VDR, 1,25(OH)₂D₃ 'ün nükleer reseptör süperfamilyasından bir mediyatörüdür (42) ve ligand ile aktive olan transkripsiyon faktörü olarak rol oynar (41,43).



Şekil 2. 1,25(OH)2D3'ün VDR aktivasyonu ile hedef dokulardaki etkileri (4)

VDR hücrenin çekirdeğinde ve sitoplazmasındadır, 1,25(OH)-D'ye bağlanma cevabını hızlandırır (44). VDR, gen aktivasyonu ile bir mRNA sentezi gerçekleştirilir ve sonrasında D vitamini için protein sentezi gerçekleştirilir (45). 48 tane insan nükleer reseptörü tanımlanmış ve ligand bağlama özelliklerine göre üç gruba ayrılmıştır. Endokrin sinyallerini yöneten 1. grup steroid hormon reseptörleridir ve östrojen, progesteron, androjen, glukokortikoid ve minerokortikoid reseptörleri içerirler. 2. grupta başlangıçta Orphan reseptörleri olarak tanımlanan metabolik sensörler yer alır (46). Yağ ve safra asitleri bu grubun ligandlarıdır. Retinoid X reseptörleri (RXR) ile metabolit algılama reseptörleri heterodimerleri oluşturur. 3.grubun bilinen bir ligandı yoktur, ligand bağımlı mekanizma ile düzenlendiği düşünülür. VDR, endokrin reseptör ve metabolik sensör olarak fonksiyonlarına sahiptir (42).

VDR proteini, D vitamini hedef genlerinin aktivasyonu için RXR ile zorunlu bir heterodimer olarak fonksiyon görür (47–49). VDR gen transkripsiyonu için önce ligand bağlanması, sonrasında RXR ile heterodimerizasyon gerçekleşir. Oluşan heterodimerler D vitamininin cevap elementlerine (VDRE) bağlanır, düzenleyiciler aktifleşir ve protein sentezi gerçekleşir (50).

1,25(OH)₂D₃-VDR kompleksi hücre çekirdeğindeki retinoik asit X reseptörü ile birleşip DNA üzerindeki D vitamini cevap elementine (VDRE) bağlanarak kalsiyum bağlayıcı proteinlerin sentezini tetikler. Bu reaksiyonlar sonucunda bağırsaklardan Ca emilir (51). VDR geninde oluşan genetik değişiklikler kalsiyum metabolizmasında, hücre proliferasyonunda ve immün fonksiyonlarda problemlere neden olabilir (45).

D vitamininin fizyolojik ve farmakolojik etkilerine VDR'ler aracılık ettiği için, VDR gen varyantlarının var olması ile periodontitis arasındaki potansiyel ilişki bilim insanlarının ilgisini çekmektedir (52). Spesifik VDR genotiplerinin, alveolar kemik kaybının, klinik ataşman kaybının ve diş kaybının eşlik ettiği periodontitis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53–57).

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, FokI polimorfizminin, periodontitise yatkınlık ile önemli derecede ilişkili olduğu sonucuna varmıştır, (58) yine yakın tarihli başka bir meta-analizde, hem BsmI hem de FokI polimorfizmlerinin, genel popülasyonda daha yüksek bir risk ile periodontitis gelişmesinin ilişkili olduğunu bildirilmiştir (59). VDR geninde polimorfizmin var olması D vitamininin periodontal sağlıktaki rolünü desteklemektedir. Daha da önemlisi, VDR-FokI polimorfizmi (rs 2228570), VDR'nin protein sekansında değişikliklere neden olabilen ve biyolojik fonksiyonları etkileyebildiği bilinen tek "tek nükleotid polimorfizmidir" (60). VDR-FokI genotipi ile periodontitis arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar yakın zamanda araştırılmıştır. Bu çalışmalar büyük öneme sahiptir çünkü VDR gen varyantları ile periodontitis arasındaki korelasyonu araştıran çalışmalar nadirdir; çoğu VDR "tek nükleotid polimorfizmidir" VDR protein dizisini değiştirmez (61).

VDR'ler, FokI'e göre FF, Ff ve ff olmak üzere üç genotipe ayrılmıştır. FF-VDR genotipi en güçlü transkripsiyonel aktiviteyi gösterir ve insan periodontal ligament hücrelerinde alkalın fosfataz ve osteokalsinin önemli derecede salınımı ile ilişkilidir (61). FF-VDR'nin, 1,25(OH)₂D₃ ile stimülasyonunu takiben insan diş eti fibroblastlarında ve periodontal ligament hücrelerinde RANKL salınımını düzenlediği de gösterilmiştir (62).

RANKL/OPG oranındaki artış, osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu güçlendirdiğinden, bu oranın, FF genotipi ile periodontitise yatkınlık arasındaki korelasyon için moleküler temeli sağlayabileceği vurgulanmıştır (62).

2.3.2. D vitamini ve periodontal hastalık

D vitamini, periodontal hastalığın patogeneziyi etkiler, alveolar kemik rezorpsiyonunun ve diş kayıplarının önlenmesinde önemlidir. Diş eti epitel hücrelerinin antibakteriyel savunmasını artırır ve diş eti enflamasyonunu azaltır, periodontal cerrahi sonrasında yara iyileşmesini hızlandırır (63).

Liu ve ark. enflamasyon sırasında, dental pulpa fibroblastlarının ve periodontal hücrelerin 25-hidroksilaz ürettiğini keşfetmişlerdir (64). Patojenler hücre membran reseptörlerini etkiler ve bu sırada 1α -hidroksilaz sentezi aktive edilerek $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e dönüşüm gerçekleşir. Oluşan bu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ immün ve epitel hücrelerinde VDR'ye bağlanır, patojenlere karşı epitelin savunma mekanizmasına dahil olur (7). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, monositlerde hidrojen peroksit sekresyonunu aktive eder, β -defensin ve katelisin LL-37 gibi antimikrobiyal peptitlerin sentezini uyarır. Katelisin LL-37 kemotaksis, sitokin ve kemokin üretilmesi, damarsal geçirgenlik, yara iyileşmesi ve bakteriyel endotoksinlerin nötralizasyonunda rol oynar (7).

McMahon ve ark. tarafından D vitamininin insan diş eti epitel hücrelerinin immün cevabı üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada katelisin LL-37 salgısı artmış ve antibakteriyel etkide artış görülmüştür. Bu çalışma, diş eti epitel hücrelerinin antibakteriyel cevabında D vitamininin etkisini gösteren ilk çalışmadır (65).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün, periodontal ligament kök hücrelerinin proliferasyonunun bakteriyel lipopolisakkaridler tarafından engellenmesinin önüne geçtiği, aynı zamanda enflamatuvar sitokinlerin aşırı salınmasına karşı koyarak enflamatuvar durumu iyileştirdiği gösterilmiştir (66).

D vitamininin, periodontal ligament hücrelerinde IL-8 (interlökin-8) salınımını azalttığı ve böylece gelişecek enflamasyonu engelleyerek antienflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir (67). Ayrıca IL-1 β (interlökin-1 β), IL-6 (interlökin-6) ve TNF- α (tümör nekroz faktör- α) gibi periodontal hastalık patogeneğinde yer alan sitokinlerin ekspresyonunu baskıladığı ve alveolar kemik kaybını iyileştirdiği de bilinmektedir (68).

Yakın tarihli bir meta-analiz, periodontitisin düşük serum D vitamini seviyeleri ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (69). Bu sonuç, düşük kalsitriol seviyelerinin kronik periodontitis ile ilişkisi olduğunu ileri süren önceki çalışmaları desteklemektedir (70,71). D vitamininin, hem immünomodülatör etkileri hem de kemik mineral yoğunluğuna etkileri yoluyla periodontal hastalığı etkileyebileceği sonucuna varılmıştır (72).

D vitamini ve Ca takviyesinin periodontal hastalıklar için yararlı olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (73). Garcia ve ark. çalışmalarında günde 800-1000 IU'den fazla Ca ve D vitamini takviyesinin periodontitis şiddetini azaltabileceğini belirtmişlerdir (74).

Başka bir çalışmada ise D vitamini ve Ca takviyesi almayan katılımcılara göre takviye alan kişilerde, sığ sondalanabilir cep derinlikleri, daha düşük gingival indeks değerleri, daha az kanama, daha az furkasyon problemleri, daha az klinik ataşman kaybı ve daha az alveolar kemik kaybı görülmüştür (75).

D vitamininin, immün hücre sitokin salınımını inhibe ederek ve monosit/makrofajların antibiyotik etkili moleküller salgılamasını sağlayarak bir antienflamatuvar ajan gibi davrandığı belirtilmiştir. Böylece, D vitamininin sadece kemik üzerindeki etkisiyle kalmayıp periodontal hastalığa neden olan patojenler üzerinde de antibakteriyel etki yaratabileceği ve enflamatuvar mediyatörleri engelleyerek periodontitisin tedavisine faydalı olabileceği düşünülmüştür (4).

2.3.3. D vitamini ve kemik

D vitamini, esas olarak sistemik kalsiyum ve fosfat homeostazından sorumlu hormondur. Kıkırdak ve kemik matrisinin mineralizasyonu için gereklidir (39). D vitamininin hem osteoblastların hem osteoklastların farklılaşmasında rol aldığı bilinmektedir. 25(OH)D seviyesinin optimal olduğu durumda, kemik mineralizasyonunda D vitaminin pozitif etkisi vardır (76).

D vitamininin, osteoblast proliferasyonu üzerinde de önemli bir rol aldığı bilinmektedir. Alkalen fosfatazin (ALP) sentezi indüklenir, kemik mineralizasyonunda görevli osteokalsinin stimülasyonu ve yapımı artar. Böylece osteoblastlar uyarılarak kemik yapımı artar (77).

D vitamin reseptörü osteoblastlarda var olduğu hâlde osteoklastlarda bulunmamaktadır. Osteoklastların aktivasyonu, PTH ve kalsitriol aracılığıyla osteoblastlardan salgılanan TGF- β , IL1 ve prostaglandinlerin açığa çıkmasıyla gerçekleşir (77,78).

Kalsitriolün [1,25(OH) $_2$ D $_3$] kemik mineral yoğunluğunun (KMY) korunmasında önemli rolü vardır. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ eksikliğinin alveolar kemik kaybında artışa ve KMY’da azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (79). Kalsitriolün dışardan takviyesi ile alveolar kemik kaybının azaldığını belirten çalışmalar da mevcuttur (80).

Bazı araştırmalarda D vitamininin alveolar kemik yoğunluğu ve diş kaybı ile de ilişkisi gösterilmiştir. D vitamininin diş sağlığında önemli bir rolü olduğu vurgulanmıştır. Azalmış kemik kütlesinin periodontal hastalık için bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (81,82).

D vitamini eksikliği, düşük serum 1,25(OH) $_2$ D ve düşük serum kalsiyumu nedeniyle daha yüksek PTH salgılanmasına neden olur. Ciddi D vitamini eksikliği mineralizasyon sorununa ve osteomalaziye neden olurken, diğer yandan yüksek PTH seviyeleri yüksek kemik turnoverı, kemik rezorpsiyonu ve osteoporoza neden olur ve her iki mekanizma da kırıklara neden olabilir (83).

Özetle; D vitamini eksikliğinin KMY azalmasına, osteoporoza, periodontal hastalıkların ilerlemesine ve çene kemiğinde rezorpsiyon oluşmasına neden olabileceği sonucuna varılmaktadır (63).

2.3.4. D vitamini eksikliği ve seviyesinin belirlenmesi

D vitamini eksikliği pandemi olarak kabul edilmekte ve dünya çapında 1 milyar insanın eksik veya yetersiz D vitamini seviyesine sahip olduğu tahmin edilmektedir (84).

Serum 25(OH)D düzeyi, D vitamini seviyesini belirlemek için altın standart kabul edilmektedir ve rutin olarak kullanılmaktadır. Bu metabolit hem deride üretilen hem de dışardan alınan D vitamini düzeyini belirtir (85). Aktif olan form 1,25(OH)₂D olsa da bu formun dolaşımdaki miktarı çok düşüktür ve yarılanma ömrü çok kısa (4-6 saat) bir süredir. Bu yüzden ideal ölçüm için kullanılmamaktadır (76). 25(OH)D'nin yarılanma ömrü 2-3 haftadır (34,35).

Farklı kaynaklarda 25(OH)D'nin 10 µg/l-30 µg/l veya 20 µg/l-30 µg/l seviyesinde olduğu durumlar D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmiştir (86).

25(OH)D seviyesinin normal aralığının saptanması için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların doğrultusunda; 25(OH)D seviyesi 20 ng/mL'den az ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL aralığında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise optimum seviyede (olması istenilen seviye 40-60 ng/mL aralığı) ve 150 ng/mL'den de fazla ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul görmüştür (27)(34)(35).

Tablo 3. D vitamini seviyesi (4)

25(OH)D seviyesi	D Vitamini Durumu
≤10 ng/mL	Şiddetli eksiklik
10-20 ng/mL	Eksiklik
21-29 ng/mL	Yetersizlik
≥30 ng/mL	Optimum
≥150 ng/mL	Toksiste

D vitamininin yetersiz olduğu durumda klinik bulgular görülmez ve PTH seviyesi artar, uzun süreli eksikliklerde kemikte azalmalar görülebilir (87).

Güneş ışığından iyi derecede faydalanamamak, koyu ten rengine sahip olmak, beslenme bozuklukları, erken doğum, yaşlılık, Rikets hastalığı, osteomalazi, hiperfosfatemi, karaciğer yetmezliği ve glukokortikoid ve antikonvülzan ilaç kullanımı gibi çeşitli nedenler D vitamini eksikliğine sebep olabilmektedir (27,88,89).

Koyu ten renkli kişilerde UV ışınları deriden daha az geçtikleri için D vitamini üretimi de daha az olmaktadır. Koyu ten renkli kişilere haftanın 2-3 gününde 10-15 dakika süreyle güneşlenmeleri önerilirken, açık ten renkli kişilerde 5-10 dakikalık bir sürenin yeterli olabileceği bildirilmiştir (90).

Güneş koruyucu kremlerin kullanılması D vitamini sentezini azaltır (91). Aynı zamanda kapalı giyinmek de UV ışınlarının deriye geçişini engellemektedir ve D vitamininin üretimi azalır (92). Mevsim değişimleri ve enlem farklılıklarının UV ışınların gelişini etkilemesi sebebiyle kişinin yaşadığı coğrafi konum da D vitamininin deride üretimi üzerinde etkili olabilmektedir (93).

Vitamin D'nin deride üretilmesi UVB ışınıyla direkt olarak ilişkilidir. UVB ışınına maruz kalınan süre ve bu maruz kalma durumunun sıklığı önemlidir. Yeterli D vitamini üretilmesi için 10:00 ile 15:00 saatleri arasında 5-30 dakikalık bir süre boyunca güneşlenmek önerilmektedir (91).

2.3.5. Kalsiyum, fosfor, parathormon ve alkalen fosfataz

D vitamini, kemik mineralizasyonunda rol alan kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) minerallerinin yeterli seviyelerde korunmasında önemli rol oynar (29,94,95). D vitamini ve kalsiyum kemik mineralizasyonunda ve osteoporozun önlenmesi için gereklidir (96).

Kalsiyum insan vücudunda en çok bulunan inorganik maddelerdendir. %99'u dişler ve kemiklerde, kalanı ise ekstraselüler ve intraselüler sıvılarda, çeşitli membran yapılarında bulunur (97). PTH, D vitamini ve kalsitonin kalsiyum metabolizmasına etki eden önemli faktörlerdendir. Bu faktörler kemik yapımı ve yıkımında, kalsiyum düzeyinin ayarlanmasında rol alırlar (98,99). Kalsiyumun emilimi kalsiyum seviyesinin dengesini korumak için arttırılır.

Kalsiyum varlığı kemik sağlığında etkilidir ve yetersiz seviyelerde bulunması kırıklar için risk yaratabilir (100).

PTH'ın sekresyonunun kontrolü esas olarak ekstraselüler kalsiyum seviyelerine bağlıdır (101). Hipokalsemi olduğuunda PTH salgılanmasında artış gözlenirken, hiperkalsemi olduğuunda ise PTH salgılanmasında azalma gözlenmektedir (102,103).

PTH'ın kemik metabolizmasında direkt ve indirekt etkileri vardır. Direkt etki olarak kemik yapımını uyarır. Bunu osteoblastların aktivasyonu ve kalsiyumun geri emilimi ile fosfor atımını arttırarak gerçekleştirir. İndirekt etkisini ise böbreklerde D vitamininin aktif formuna dönüşümünde 1- α hidroksilazın aktivasyonuna katkıda bulunarak gösterir. Oluşan aktif D vitamininin etkisiyle bağırsaklardan kalsiyum geri emilimi artar ve bu sayede serum kalsiyum dengesi korunur (104,105). 1,25(OH) $_2$ D'nin hidroksilasyonu böbreklerde PTH aracılığıyla uyarılır ve fosfor aracılığıyla baskılanır. 1,25(OH) $_2$ D bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emiliminin arttırılmasını uyaran metabolittir. 1,25(OH) $_2$ D'nin sentezi direkt olarak serum kalsiyum ve fosfor etkisiyle ve indirekt olarak ise serum PTH'ın azalmasıyla kalsiyum üzerinden bir feed-back mekanizmasının kontrolündedir (106,107).

PTH, hem osteoblast farklılaşmasını artırır hem de osteoblast apoptozunu azaltır. RANKL sistemi, PTH ve kemik metabolizması arasındaki ilişkiyi gösteren mekanizmalardandır. RANKL, osteoblast öncülleri üzerinde yer alır ve osteoklast farklılaşmasına aracılık etmek için osteoklast öncülleri üzerindeki RANK reseptörlerine bağlanır. PTH eksikliği, RANKL üretiminin artmasına neden olur ve bu mekanizma aracılığıyla kemik rezorpsiyonu uyarılır (108,109). PTH'ın kemik sağlığı üzerinde karmaşık bir etkisi vardır. Yüksek PTH varlığında KMY'nin azaldığı bilinmektedir. Bu yüksek düzeylerin uzun dönem devam etmesi sonucunda kemik rezorpsiyonunda artış görülerek kalsiyum ve fosfat salınımı uyarılır. Fakat düşük dozlarda aralıklarla uygulanması osteoblast aktivasyonuna ve buna bağlı olarak KMY 'nin artmasına neden olur (110,111).

PTH'ın, fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde de rolü vardır. Fosforun artması dolaşımdaki kalsiyumun azalmasına neden olur (112).

Alkalen fosfataz osteoblastik aktiviteyi gösterir. Osteoid oluşumu ve kemik mineralizasyonunda rol aldığı bilinmektedir. Esas kaynağı kemik ve karaciğerdir. Normal erişkinlerde serum ALP aktivitesinin yarısı kemik kaynaklıdır (113–115).

Kemik alkalen fosfatazı, kemik üretimi hakkında bilgi sağlar ve kemik yapım aşamasında yüksek seviyede üretilir (116).

D vitamini metabolitlerinin yanında, düşük kalsiyum ve fosfor seviyesi ile yüksek ALP aktivitesi ile de D vitamini eksikliği teşhisi koymak mümkün olabilir (117).

2.4.Mandibular Radyomorfometrik İndeksler

Panoramik radyografiler, çene kemiklerinin, dişlerin ve komşu anatomik yapıların görüntülenmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada çene kemiklerinin kantitesini ve kalitesini belirleyebilmek için panoramik radyografilerde ölçülebilen, mandibular kortikal indeks (MKİ) ve mental indeks (Mİ) gibi radyomorfometrik indeksler kullanılmıştır (12,118–122).

Panoramik radyografilerin periodontal hastalığa bağlı olarak gelişen alveolar kemik kayıplarının anlaşılmasında önemli bir yere sahip olduğu belirtilmiştir (123–125). Çalışmalarda, mandibuladaki kortikal porozitenin yaş ile birlikte artış gösterdiği ve alveolar kemiğin turn-over oranının, uzun kemiklerin turn-over oranından daha yüksek olduğu için rezorpsiyon / depozisyon dengesizliğinin alveol kemikte daha önce belirti verebileceği gösterilmiştir (126).

Mental foramenin posterioru, boyut, şekil ve kemik yapısı açısından bireysel varyasyonların en az olduğu bölgedir. Bu bazal kısmın değerlendirilebilecek en standart bölge olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (127,128).

Mandibular kortikal indeks mandibula alt kenarındaki kortikal kemiğin rezorptif değişikliklerin görünürlüğünü üç sınıfa ayırarak kemik kalitesini değerlendirmektedir ve Klemetti ve ark. (1994) tarafından geliştirilmiştir. Osteoporotik bireyleri tanımlamada doğru olduğu gösterilmiştir (129).

Mental foramen bölgesinde ölçülen kortikal kemik kalınlığı miktarı, Klemetti ve ark. (1994) ile Taguchi ve ark. (1994) tarafından mental indeks (Mİ) veya mandibular kortikal kalınlık (MKK) olarak tanımlanmıştır (129,130).

Menapoz sonrası 671 kadının dahil edildiği bir çalışmada, mandibular kortikal kalınlığın osteoporozun saptanmasında MKİ'den daha etkili olduğu gösterilmiştir (131).

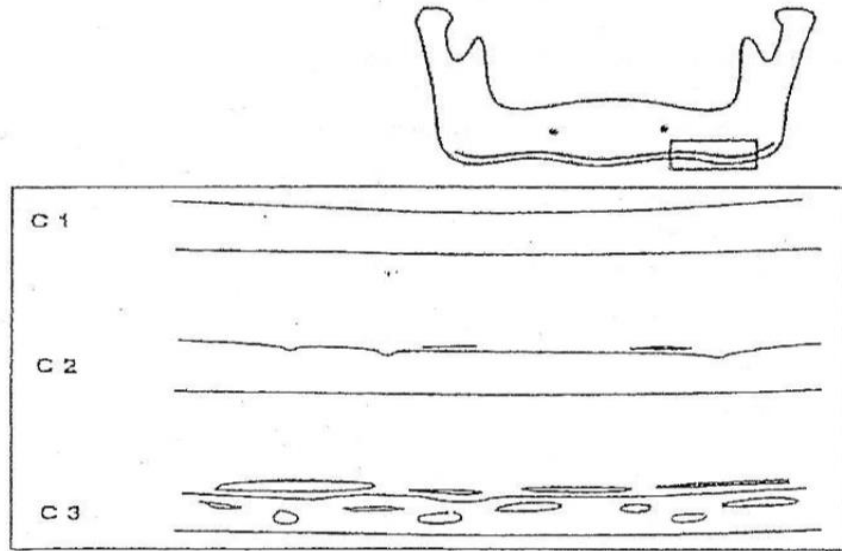
2.4.1 Mandibular kortikal indeks (MKİ)

Klemetti ve ark. (1994) panoramik radyografları kullanarak kortikal kemiğin porozitesini sınıflandırmak için MKİ'yi geliştirdi. Mandibula alt korteksin görünümünü 3 sınıfa ayırdılar (C1-C2 ve C3).

-C1: Korteksin endosteal kenarı düz, keskin ve devamlı görünür.

-C2: Endosteal sınır, yarım ay şeklinde defektler (laküner rezorpsiyon) gösterir veya bir ila üç katmanlı endosteal kortikal tabakalar şeklinde görünür;

-C3: İleri derecede endosteal tabakalar oluşmuştur, kortikal kemik düzensizdir ve belirgin porozite vardır (129).



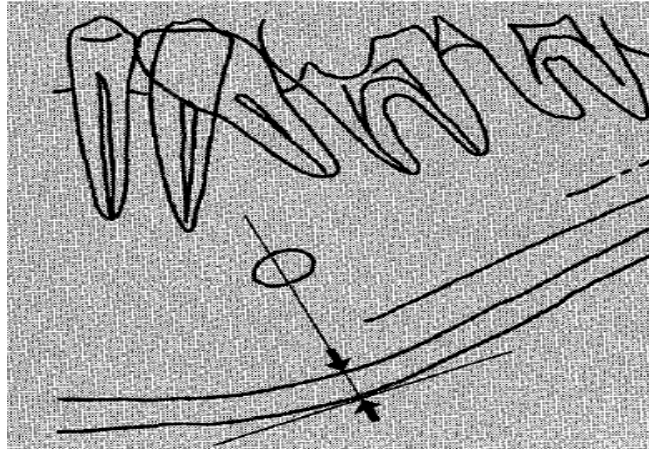
Şekil 3. MKİ sınıflaması (129)

KMY ölçmede ve olası osteoporozu tespit etmede, panoramik radyografi yardımıyla belirlenen kortikal erozyonun önemli bir rolü olabileceği belirtilmiştir. Osteoporoz riski açısından MKİ C3 sınıfının dikkate alınması belirtilmiştir (118,132–134).

2.4.2 Mental indeks (Mİ)

Taguchi ve ark. ile Klemetti ve ark. (1994) mental indeks (Mİ) veya mandibular kortikal kalınlık (MKK) olarak isimlendirilen, mental foramen altındaki kortikal genişliğin, saptanmamış düşük iskelet KMY'si olan postmenopozal kadınların belirlenmesinde bir araç olabileceğini göstermişlerdir. Mental foramen konumlarının doğru belirlenmesi, değerlendiren kişiler arasında farklılıklar gösterebilir (135,136).

Mİ ölçülürken, Ledgerton ve ark. belirlediği yöntemle göre mandibulanın alt kenarında, uzun eksenine paralel bir teğet çizgi çizilir. Mental foramenin merkezi ile bu teğet çizgi arasında dik bir çizgi daha çizilir ve bu çizgi boyunca mandibular kortikal kalınlık ölçülür (137,138).



Şekil 4. Mİ hesaplanması (137)

Birçok çalışmada dental muayene sırasında, osteoporoz tanısı konmamış hastaların Mİ değerleri 3 mm altında iken KMY ölçümü ve osteoporoz riski açısından mutlaka değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (12,132,133,136).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı

Bu kesitsel çalışmanın amacı, D vitamini ve kemik metabolizması ile ilgili biyobelirteçlerin (kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon) serum konsantrasyonlarının periodontal hastalığın şiddeti ve ilerleme hızı üzerindeki etkisini değerlendirmek ve tüm bu biyokimyasal parametreler ile radyomorfometrik indeksler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Araştırmaya dahil edilen katılımcılar Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran gönüllü hastalardan oluşmaktadır. Tüm gönüllü hastalar, bilimsel araştırmalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamıştır. Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Proje No: D-KA 19/30)

3.2. Çalışma Grubu

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran toplam 137 periodontitis teşhisi konmuş hasta dahil edildi. Hastalar, 2017 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi (American Academy of Periodontology; AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (European Federation of Periodontology; EFP) tarafından dünya çalıştayında oluşturulan yeni periodontitis sınıflamasına göre Evre (I, II, III, IV) ve Derece (A, B, C) gruplarına ayrılmıştır.

Bireyler aşağıdaki kriterlere göre çalışmaya dahil edilmiştir:

- 18-65 yaş aralığındaki kadın ve erkek hastalar,
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş ve antibiyotik / antienflamatuvar ilaç kullanmamış hastalar,
- Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hastalar,

- Hamilelik, menopoz gibi kemik metabolizmasını etkileyecek hormonal değişiklikleri olmayan hastalar,
- Sigara kullanmayan hastalar,
- D vitamini takviyesi almayan hastalar,
- Kan örneği alındığı dönemde sinüzit, rinit, otit gibi enfeksiyöz hastalığı olmayan hastalar,
- Panoramik radyografileri alınmış ve kaydedilmiş hastalar.

3.3. Periodontal Parametrelerin Ölçülmesi

Katılımcıların klinik olarak periodontitis teşhisi konulabilmesi için başlangıç periodontal parametreleri Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, ABD) kullanılarak aynı kişi tarafından kaydedildi. Elde edilen periodontal parametreler ve 2017 Dünya Çalıştay yönergeleri doğrultusunda periodontitis hastalığının Evre ve Dereceleri belirlendi.

Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ): Periodontal sond yardımıyla sulkus içine hafif bir basınç uygulamasını takiben, kanama bulgusunun olması durumunda (+), kanama olmaması durumunda ise (-) değer verildi.

Sondalanan Cep Derinliği (SCD): Her bir dişin 6 bölgesinde cep tabanından diş eti kenarına kadar olan mesafe ölçülerek mm olarak kaydedildi.

Klinik Ataşman Kaybı (KAK): Her bir dişin 6 bölgesinde mine-sement sınırından periodontal cebin tabanına olan mesafe ölçülerek mm olarak kaydedildi.

Diş Eti Çekilmesi Miktarı (DÇM): Diş eti çekilmesi görülen bölgelerde mine-sement sınırı ile diş eti kenarı arasındaki mesafe ölçülerek mm olarak kaydedildi.

3.4. Periodontal Hastalığın Sınıflandırılması

Aşağıda belirtilen üç adım izlenerek periodontitis teşhisi konuldu:

1. Komşu olmayan iki dişte saptanabilir klinik ataşman kaybına dayalı periodontitis vakasının tanımlanması,
2. Periodontitis türünün belirlenmesi (periodontitis, nekrotizan periodontitis veya sistemik hastalığa bağlı periodontitis),
3. Evre ve Derecenin tanımlanması.

3.4.1. Periodontitisin evrelemesi

Evreleme aşamasında periodontitisin iki boyutu değerlendirildi: şiddet ve karmaşıklık. Klinik parametreler ve radyografik veriler beraber değerlendirildi. Periodontitisin şiddeti interdental klinik ataşman kaybına ve en çok etkilenen dişe göre belirlendi. Sadece periodontitis nedeniyle oluşan ataşman kaybı kullanıldı. Karmaşıklık ise, tedavi ihtiyacının karmaşıklığına dayanılarak belirlendi. Bunun yanı sıra, bireysel medikal faktörler nedeniyle karmaşık olabileceği de dikkate alındı.

Tablo 1'e göre Evre belirlerken, primer belirleyici kriter olarak klinik ataşman kaybı kullanıldı. Bununla birlikte, karmaşıklık boyutundaki faktörlerden herhangi birinin mevcut olduğu durumda karar verilen ilk Evre tanısı değiştirildi. Örneğin, 4 mm'lik klinik ataşman kaybından dolayı Evre II periodontitis tanısı konmuş bir vakada sekonder oklüzal mobilite problemi veya migrasyon gözlenmişse bu vaka tanımı Evre IV periodontitise değiştirildi.

3.4.2. Periodontitisin derecelendirilmesi

Derecelendirme ilerleme hızının dikkate alındığı ayrı bir boyuttur. Tablo 2'ye göre derece belirlerken primer belirleyici kriter olarak ilerlemenin indirekt kanıtlarından olan en çok etkilenen dişteki kemik kaybının yaş ile ilişkilendirilmesi (kemik kaybı yüzdesi /yaş) kullanıldı. Bununla birlikte, hastanın modifiye eden risk faktörlerinden herhangi birisi varsa,

hastalığın seyrinin tahminini değiştirmek için kullanıldı ve ilk Derece tanısı değiştirildi. Örneğin, kontrol altında olmayan Tip 2 diyabet varlığı ($HbA1c \geq 7.0\%$) ile Derece B tanısı konmuş bir vaka, Derece C'ye değiştirildi.

3.5. Radyomorfometrik Ölçümler

Dijital panoramik radyografiler, Planmeca Proline XC (Helsinki, Finlandiya) cihazı ile elde edildi. Hastalardan alınan panoramik radyografiler üzerinde, ağız, diş ve çene radyoloji uzmanı tarafından kemiğin kalitesini belirlemek için mandibular kortikal indeks ve kemiğin kantitesini belirlemek için mental indeks ölçümleri yapıldı. Gözlem içi uyum için indeksler aynı radyoloji uzmanı tarafından tekrar ölçüldü ve değerlendirildi.

-Mandibular Kortikal İndeks: Panoramik radyograflarda mandibula alt kenarındaki kortikal kemiğin görünürlüğü Şekil 3'te gösterilen MKİ sınıflamasına göre üç grupta sınıflandırıldı:

C1: Normal korteks, kortikal kemik her iki kenarda düzenli ve devamlı,

C2: Orta derecede aşınmış korteks, kortikal kemikte yarımay şeklinde defektler ve tabakalaşma mevcut,

C3: İleri derecede aşınmış korteks, kortikal kemikte yoğun düzensizlik ve belirgin porözite mevcuttur.

-Mental İndeks: Mandibular kortikal kalınlık, mental foramenin ortasından mandibula tabanına dik olan çizgi üzerinde mm olarak ölçüldü.

3.6. Biyokimyasal Ölçümler

Hastalardan venöz kan örnekleri antekubital fossadan alındı. Serum örneklerinde kemik metabolizmasıyla ilgili biyobelirteçler (kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon) ve D vitamini ile CRP ve HbA1c seviyeleri elde edilerek kaydedildi.

3.6.1. Biyokimya testleri

Alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, CRP, HbA1c, fosfor testleri Abbott Alinity c cihazı (Abbott Diagnostics, IL, ABD) kullanılarak çalışıldı.

-ALP testi Para-nitrophenyl Phosphate yöntemi kullanılarak 404 nm dalga boyunda spektrofotometrik kinetik olarak çalışıldı. ALP değerleri 20-150 U/L referans aralığında değerlendirildi.

-Kalsiyum düzeyleri Aesenazo III yöntemi kullanılarak 606 nm dalga boyunda spektrofotometrik kolorimetrik olarak ölçüldü. Kalsiyum değerleri 8,4-10,2 mg/dL referans aralığında değerlendirildi.

-Serum CRP düzeyleri Immunoturbidimetric yöntem ile 572 nm dalga boyunda meydana gelen absorbans değişiminin belirlenmesiyle ölçüldü. Serum CRP değerleri 0-5 mg/L referans aralığında değerlendirildi.

-HbA1c ölçümü N-terminal fructosyl dipeptidlerinin enzimatik olarak gerçekleştirildi ve sonuçlar yüzde (NGSP birimi) olarak raporlandı. HbA1c <5,7 (%) normal olarak kabul edildi. (NGSP: “National Glycohemoglobin Standardization Program”)

-Fosfor testi Phosphomolybdate yöntemiyle 340 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Fosfor değerleri 2,3-4,7 mg/dL referans aralığında değerlendirildi.

3.6.2. Hormon testleri

Vitamin D ve PTH testleri Abbott Alinity I (Abbott Diagnostics, IL, ABD) cihazı kullanılarak Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemiyle çalışıldı. PTH değerleri 12-88 ng/L referans aralığında değerlendirildi. Vitamin D değerleri ise, eksiklik <20 µg/L, yetersizlik 20-29 µg/L, 30-80 µg/L optimal düzey ve >150 µg/L intoksikasyon olarak değerlendirildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Araştırma hipotezinin test edilebilmesi için gerekli örnek genişliği hesaplanırken Cohen'in tanımladığı büyük etki genişliği kullanıldı. Çalışma için minimum örnek genişliği,

-Evreler arasında D vitamini konsantrasyonları açısından fark olup olmadığının incelenmesinde kullanılacak olan " Tek Yönlü Varyans Analizi" için, etki genişliği 0.40 olmak üzere %90 test gücünü %95 güven düzeyinde sağlayacak olan 96 kişidir.

-Hastalık dereceleri arasında D vitamini konsantrasyonları açısından fark olup olmadığının incelenmesinde kullanılacak olan "Tek Yönlü Varyans Analizi" için, etki genişliği 0.40 olmak üzere %90 test gücünü %95 güven düzeyinde sağlayacak olan 84 kişidir.

Tüm çalışmayı kapsayacak minimum örneklem genişliği toplam 96 hasta olarak belirlendi. Bu örnek genişliği çalışmada kullanılması planlanan diğer analizler için gereken örnek genişliklerini de kapsamaktadır.

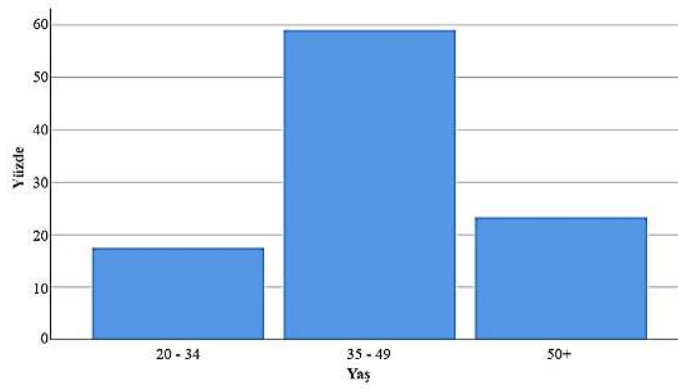
Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanılmış olup normal dağılım varsayımı sağlanan değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±std.sapma, varsayımları sağlamayan değişkenler için medyan (minimum-maksimum) değerleri verildi.

Sayısal değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde; parametrik test varsayımları sağlayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örneklem t testi (Student t testi) ve Tek yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan değişkenler Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri ile test edildi. Kruskal Wallis testi sonucunda anlamlı bulunan değişkenlerin hangi gruplarda farklılaştığının incelenmesinde Bonferroni düzeltmeli Post-hoc karşılaştırma testleri kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare testi ve Fisher Exact testi ile değerlendirildi. Biyokimyasal parametreler ile radyolojik indeksler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı $\alpha=0,05$ olarak alınmış ve istatistiksel değerlendirmeler için SPSS v25.0 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 69 kadın (%50,4) ve 68 erkek (%49,6) olmak üzere toplam 137 kişi dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması $42,86 \pm 9,08$ 'dir. Şekil 5'te katılımcıların yaş dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 5. Yaş dağılımı

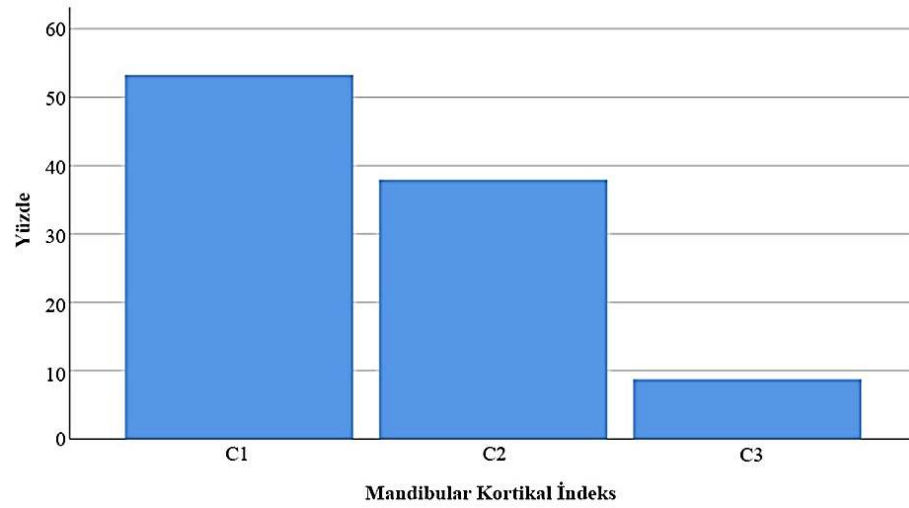
Periodontitis Evrelerine göre 4 kişi Evre I, 40 kişi Evre II, 78 kişi Evre III ve 15 kişi Evre IV'tür. Periodontitis Derecelerine göre ise 1 kişi Derece A, 54 kişi Derece B ve 82 kişi Derece C'dir (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcı sayısının periodontitisin evre ve derecelerine göre dağılımı

Periodontitis		n	%
	Evre I	4	2,9
	Evre II	40	29,2
	Evre III	78	56,9
	Evre IV	15	10,9
	Derece A	1	0,7
	Derece B	54	39,4
	Derece C	82	59,9

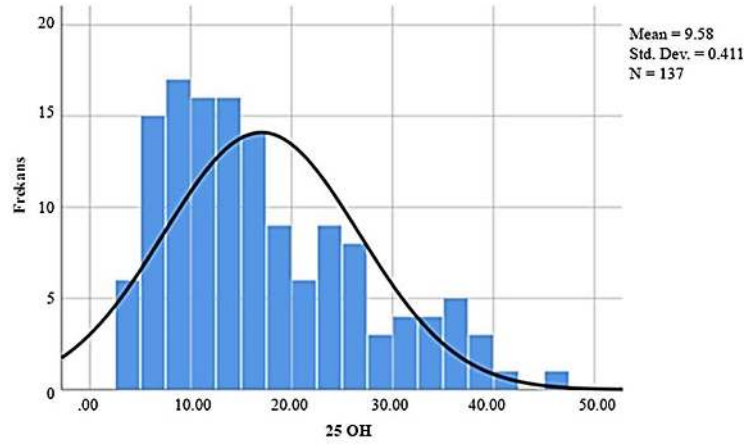
Genişlik ve yaygınlığa göre generalize periodontitis olan 100 kişi (%73,0), lokalize periodontitis olan 35 kişi (%25,5) ve molar/keser diş tutulumu olan 2 kişi (%1,5) idi.

Radyomorfometrik indekslerden mandibular kortikal indeks incelendiğinde 73 kişi (%53,3) C1, 52 kişi (%38,0) C2 ve 12 kişi (%8,8) C3 olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 6). Katılımcıların mental indeks ortalaması $5,11 \pm 1,23$ mm 'dir. Mİ'nin minimum değeri 2,90 mm iken maksimum değeri 9,35 mm idi.



Şekil 6. Mandibular kortikal indeks gruplarının dağılımı

Biyokimyasal ölçümler değerlendirildiğinde tüm katılımcıların ortalama kalsiyum değeri $9,57 \pm 0,41$ mg/dL, fosfor $3,51 \pm 0,57$ mg/dL, ALP $69,56 \pm 17,91$ U/L, PTH $63,89 \pm 24,88$ ng/L ve 25(OH)D $17,0 \pm 9,68$ µg/L idi. 25(OH)D'nin minimum değeri 3,50 µg/L iken maksimum değeri 47,0 µg/L idi.



Şekil 7. 25(OH)D'nin histogram grafiği

Tablo 5. D vitamininin periodontitis evreleri arasındaki farklılığının incelenmesi

Evre	N	25(OH)D Medyan (minimum-maksimum)	p değeri
Evre I	4	7,85 (4,50-10,90)	0,055*
Evre II	40	16,90 (3,50-39,00)	
Evre III	78	15,15 (3,50-47,00)	
Evre IV	15	10,90 (6,30-37,20)	

*Kruskall Wallis testi kullanıldığı için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir (p= 0,055).

Periodontitisin evreleri arasında D vitamini seviyesi açısından farklılık incelendiğinde sırasıyla 25(OH)D'nin medyan değerleri Evre I'de 7,85 µg/L, Evre II'de 16,90 µg/L, Evre III'de 15,15 µg/L ve Evre IV'de 10,90 µg/L bulunmuştur (Tablo 5). D vitamini seviyeleri açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p= 0,055). Fakat bu p değeri 0.05'e oldukça yakın olup klinik anlamlılığına göre sınırda anlamlıdır veya sınırda anlamlı değildir denebilir.

Tablo 6. D vitamininin periodontitis dereceleri arasındaki farklılığının incelenmesi

Derece	N	25(OH)D Medyan (minimum-maksimum)	p değeri
Derece A	1	9,40	0,216
Derece B	54	16,10 (3,50-39,00)	
Derece C	82	14,05 (3,50-47,00)	

Kruskall Wallis testi kullanıldığı için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. (p= 0,216)

Periodontitisin dereceleri arasında D vitamini seviyesi açısından farklılık incelendiğinde sırasıyla 25(OH)D'nin medyan değerleri Derece A'da 9,40 µg/L, Derece B'de 16,10 µg/L ve Derece C'de 14,05 µg/L bulunmuştur (Tablo 6). D vitamini seviyeleri açısından dereceler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p> 0,05).

Kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH seviyeleri açısından farklılık incelendiğinde hastalığın hem evreleri ve hem de dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p> 0,05).

Tablo 7. D Vitaminin mandibular kortikal indeks grupları arasındaki farklılığının incelenmesi

Mandibular Kortikal	N	25(OH)D Medyan (minimum- maksimum)	p değeri
C1	73	14,60 (3,5-40,02)	0,983
C2	52	14,85 (3.50-39,00)	
C3	12	14,65 (4,40-47,00)	

Kruskall Wallis testi kullanıldığı için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir (p= 0,983)

D vitamini seviyesindeki farklılık açısından incelendiğinde MKİ grupları (C1,C2,C3) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 7).

D vitamini seviyesi ve mental indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,407$).

Mandibular kortikal indeks gruplarında biyobelirteçlerin değerlerine bakıldığında C1 grubu için kalsiyum $9,57 \pm 0,42$ mg/dL, fosfor $3,57 \pm 0,56$ mg/dL, ALP $68,45 \pm 17,04$ U/L , C2 grubu için kalsiyum $9,55 \pm 0,41$ mg/dL, fosfor $3,47 \pm 0,55$ mg/dL, ALP $70,42 \pm 18,68$ U/L ve C3 grubu için kalsiyum $9,71 \pm 0,35$ mg/dL, fosfor $3,31 \pm 0,75$ mg/dL, ALP $72,58 \pm 20,66$ U/L bulunmuştur.

Mandibular kortikal indeks grupları (C1, C2 ve C3) arasında kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Aynı şekilde mental indeks değerleri ile kalsiyum, fosfor, ALP VE PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Mandibular kortikal indeks ölçümlerine göre;

-C1 grubundaki katılımcıların %4'ü Evre I, %30'u Evre II, %58,9'u Evre III ve %6,8'i Evre IV idi. Decerelere göre ise C1 katılımcılarının % 39,7'si Derece B, %60,3'ü Derece C idi.

-C2 grubundaki katılımcıların %1,9'u Evre I, %28,8'ui Evre II, %53,8'i Evre III ve %15,4'ü Evre IV idi. Decerelere göre ise C2 katılımcılarının %1,9'u Derece A, %42,3'ü Derece B, %55,8'i Derece C idi.

-C3 grubundaki katılımcıların %25'i Evre II, %58,3'ü Evre III, %16,7'si Evre IV idi ve Evre I yoktu. Decerelere göre ise %25'i Derece B, %75'i Derece C idi.

Mandibular kortikal indeks sınıflamaları ile periodontal hastalığın Evre ve Dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,756$ ve $p=0,467$).

Tablo 8. Mental indeks değerinin periodontitis evreleri arasında karşılaştırılması

Evre	N	MI Medyan (minimum-maksimum)	p değeri
Evre I	4	4,78 (3,94-5,43)	0,611
Evre II	40	5,16 (3,52-9,35)	
Evre II	78	5,01 (2,90-8,32)	
Evre IV	15	4,25 (3,24-5,73)	

Kruskall Wallis testi kullanıldığı için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir (p= 0,611).

Tablo 9. Mental indeksin değerinin periodontitis dereceleri arasında karşılaştırılması

Derece	N	MI Medyan (minimum-maksimum)	p değeri
Derece A	1	4,94	0,700
Derece B	54	5,12 (3,52-8,91)	
Derece C	82	4,90 (2,90-9,35)	

Kruskall Wallis testi kullanıldığı için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir (p= 0,700).

Mental indeks ile periodontal hastalığın Evre ve Dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$, Tablo 8 ve Tablo 9).

Tablo 10. Yaş grupları ve D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Yaş Dağılımı	25(OH)D	
20 – 34 yaş (n=24)	Medyan	9,65
	Minimum	4,50
	Maksimum	39,00
35 – 49 yaş (n=81)	Medyan	14,60
	Minimum	3,50
	Maksimum	40,02
50+ yaş (n=32)	Medyan	18,98
	Minimum	10,20
	Maksimum	47,00

Kruskall Wallis testi kullanıldığı için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir ($p<0,05$).

Yaş grupları arasında D vitamini değerinin farklılığı incelendiğinde, gruplar arasında D vitamini düzeyleri açısından fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 10). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi için Post- Hoc testi kullanılmıştır. Buna göre 20-34 yaş grubu ile 50+ yaş grubu arasında ve 35-49 yaş grubu ile 50+ yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,013$).

Tablo 11. Yaş grupları arasında biyobelirteçlerin değerlerinin karşılaştırılması

Biyobelirteç	Yaş grubu	N	Ortalama	Std. sapma	p değeri
Kalsiyum	20 – 34	24	9,50	0,43	0,307
	35 – 49	81	9,56	0,41	
	50+	32	9,66	0,38	
Fosfor	20 – 34	24	3,43	0,41	0,486
	35- 49	81	3,50	0,62	
	50+	32	3,61	0,57	
ALP	20 – 34	24	68,54	19,38	0,113
	35 – 49	81	67,59	17,36	
	50+	32	75,31	17,48	

Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanıldığı için ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Yaş grupları arasında diğer biyobelirteçler olan kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH değerlerinin farklılığı incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 11).

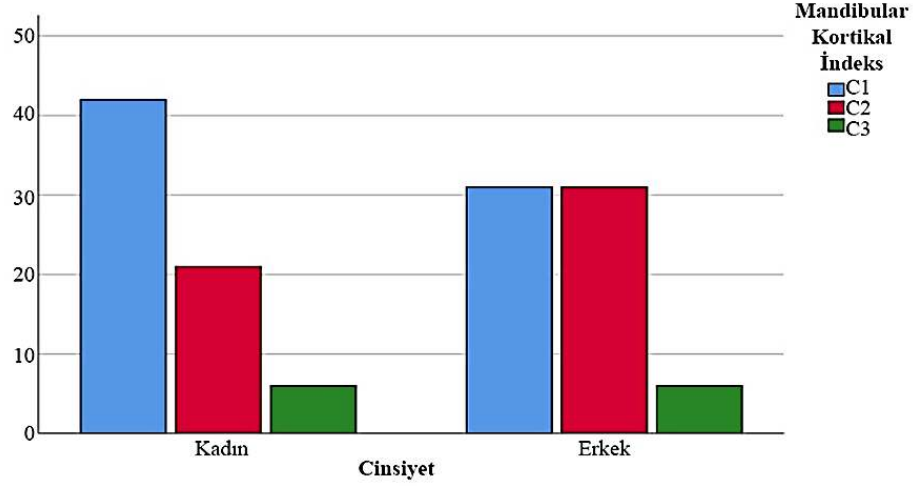
Cinsiyet grupları arasında D vitamini ve PTH değerlerinin farklılığı incelendiğinde, gruplar arasında D vitamini ve PTH düzeyleri açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tablo 12’de gösterildiği gibi kalsiyum, fosfor ve ALP değerleri için cinsiyet grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 12. Cinsiyetler arasında biyobelirteçlerin değerlerinin karşılaştırılması

Biyobelirteç	Cinsiyet	N	Ortalama	Std. sapma	p değeri
Kalsiyum	Kadın	69	9,50	0,38	0,027*
	Erkek	68	9,65	0,42	
Fosfor	Kadın	69	3,61	0,53	0,040*
	Erkek	68	3,41	0,60	
ALP	Kadın	69	66,33	19,33	0,033*
	Erkek	68	72,84	15,83	

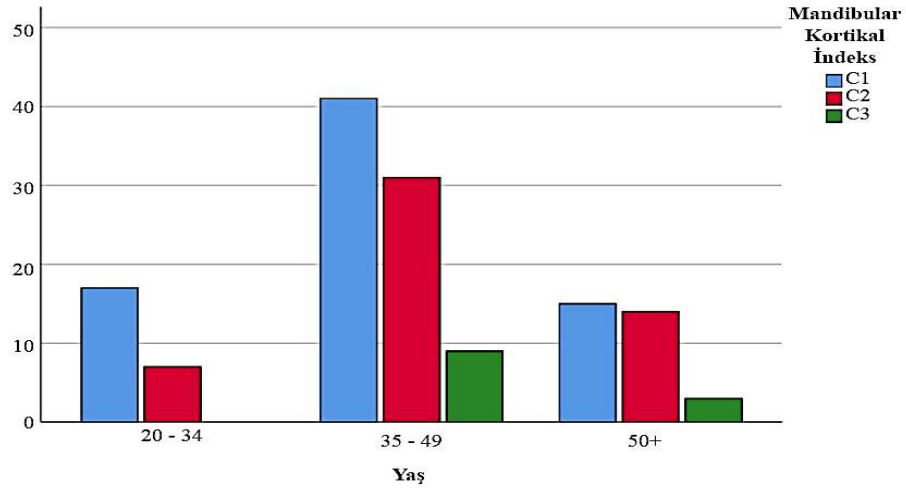
*Bağımsız iki örneklem t testi kullanıldığı için ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir ($p<0,05$).

Mental indeks değerleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,697$ ve $p=0,611$).



Şekil 8. Mandibular kortikal indeks sınıflarının cinsiyetlere göre dağılımı

Cinsiyetler arasında mandibular kortikal indeks sınıflaması istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,168$) (Şekil 8).



Şekil 9. Mandibular kortikal indeks sınıflarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları arasında mandibular kortikal indeks sınıflaması istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,273$) (Şekil 9).

5. TARTIŞMA

Günümüzde periodontal hastalıklar sadece basit bakteriyel enfeksiyonlar olarak tanımlanmamaktadır. Subgingival mikrobiyota, konağın immün ve enflamatuvar yanıtı ve çevresel modifiye edici faktörler arasındaki etkileşimleri içeren multifaktöriyel yapıya sahip karmaşık hastalıklar olarak değerlendirilmelidir (139,140). Periodontal sağlık sadece plak/bakteri seviyeleri ve bu seviyelerin kontrol altında tutulması olarak düşünülmemelidir. Hastalığı etkileyen tüm faktörlerin bir bütün olarak değerlendirilmesi benimsenmelidir (141). Periodontitis ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişki, periodontal patojenlerin ağız dışı bölgeleri ve organları etkileyebilmesi ve dolayısıyla genel sağlığı etkileyebilmesi nedeniyle kabul edilmiştir (142). Literatür, diyabet, osteoporoz, romatoid artrit, kronik depresyon ve sigara kullanımı gibi fakat sadece bunlarla sınırlı olmayan periodontitis ile ilişkili çeşitli risk faktörlerini ortaya çıkarmıştır (143). D vitamini seviyesinin periodontal hastalık riskini etkileyip etkilemediği klinisyenler ve araştırmacılar tarafından merak edilmiş ve konuya ilgi artmıştır (144).

D vitamininin, immünomodülatör, antifibrotik, antioksidan ve antienflamatuvar etkilerde rol oynadığı bilinmektedir (145). Son yıllarda, D vitamini seviyesi ile periodontitis arasında ilişki olduğu ve ağız homeostazında önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Kronik periodontitisli hastaların, periodontal olarak sağlıklı kabul edilen hastalara göre daha düşük D vitamini seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (69). D vitamini kemik sağlığında önemli bir role sahiptir ve bu durum D vitamini eksikliğinin periodonsiyumu olumsuz etkileyebileceğinden şüphelenmek için iyi bir biyolojik gerekçe olabilir. D vitamini seviyesinin periodontal hastalık riskini değiştirebileceği varsayılmaktadır (38,146,147).

Hem D vitamini eksikliği hem de periodontitis genetik ve birçok çevresel faktörlerden kaynaklanır. Bununla birlikte, periodontitis ve D vitamini arasındaki ilişki hakkında araştırma eksikliği vardır ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (148). D vitamini seviyesi ve periodontitisi beraber ele almak, hastalıkların önlenmesine ve periodontal tedavilerin yönetimine daha geniş bir yaklaşım sağlayacaktır (143). Prevalans çalışmalarından, D vitamini

eksikliğinin bireyleri periodontal hastalık riskine yatkın hâle getirebileceğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir (75,149–151).

D vitamininin takviye olarak alımının (tek başına veya kalsiyum ile birlikte) periodontal sağlığı iyileştirebileceği, maksillada ve mandibulada kemik yoğunluğunu artırabileceği ve alveolar kemik rezorpsiyonunu azaltabileceği bildirilmiştir (74,75,152,153).

Gong ve ark.'ı 2018 yılında yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında 1,25(OH)₂D'nin kemik mineral yoğunluğunun (KMY) korunmasındaki önemini belirtmişlerdir. Farelerde 1,25(OH)₂D eksikliğinin (1 α -hidroksilaz kodlayan genin çıkartılması ile) alveolar kemik kaybına ve periodontal enflamasyona etkisi değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, alveolar kemik kaybında artış ve KMY'de azalma olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, IL-1 β , TNF- α , MMP-3 ve MMP-8'in periodontal dokularda arttığını da vurgulamışlardır (79).

Yine Gong ve ark.'nın 2022 yılında yaptıkları başka bir hayvan deneyinde 1,25(OH)₂D'nin periodontal sağlığın korunmasındaki kritik rolü güçlendirilmiştir. Ligatürleme ile deneysel periodontitis oluşturulan CYP27B1 (1 α -hidroksilaz kodlayan gen) olmayan farelerde, ligatürleme ile deneysel periodontitis oluşturulan CYP27B1 olan farelere göre daha şiddetli alveolar kemik kaybı ve gingival enflamasyon gözlemlendiği belirtilmiştir. 1,25(OH)₂D'nin eksojen takviyesi, alveolar kemik kaybını ve gingival enflamasyonu hafifletmiştir (80).

Dietrich ve ark. D vitamini konsantrasyonlarının 50 yaş ve üstü katılımcılarda klinik ataşman kaybı ile ters ve anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Düşük 25(OH)D seviyelerine sahip katılımcılar, yüksek 25(OH)D seviyelerine sahip katılımcılardan daha fazla periodontal ataşman kaybı göstermiştir. Çalışmalarında, düşük 25(OH)D₃ ile ataşman kaybı arasında gözlenen ilişki, kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olduğu için D vitamininin antienflamatuvar rolünü vurgulamışlardır (146).

Al Habashneh ve ark. ise 400 kadın hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, iskelet kemik mineralizasyon yoğunluğu düşük olan kadınların daha fazla ilerlemiş kronik periodontitis gösterdiğini tespit etmişlerdir (154).

Jabbar ve ark. çalışmalarında osteoporotik postmenopozal kadınların, osteoporozu olmayan kadınlara göre daha yüksek bir oranının periodontal hastalığa sahip olduğunu bildirmiştir. Osteoporoz ve periodontal hastalığı olan kadınlarda 25(OH)D₃ serum seviyeleri daha düşük ve RANKL ve OPG aktivatörü seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (155). Wactawski-Wende ve ark. D vitamininin KMY'yi artırma ve rezorpsiyonu azaltma kabiliyetine bağlı olarak, postmenopozal yaştaki kadınlarda periodontal hastalığın profilaksisinde ve tedavisinde D vitamini takviyelerinin kullanılabileceğini ileri sürmüştür (10).

Flep cerrahisi uygulanan ve D vitamini eksikliği olan şiddetli periodontitis hastalarında, SCD azalma miktarının ve ataşman kazancı miktarının yeterli D vitamini düzeyine sahip hastalara göre daha az olduğu ve periodontal cerrahiden sonra yara iyileşmesini sağlamak için D vitamini seviyesinin de yeterli düzeyde olması gerektiği vurgulanmıştır (156).

Krall ve ark.'nın D vitamini ve periodontal hastalık ölçümleri ile ilişkisini inceleyen 145 kişi ile yapılan randomize klinik çalışmasında, D vitamini ve Ca takviyesi alan katılımcılarda plasebo grubuna göre daha az diş kaybı gözlemlenmiştir. Literatür bilgisi kalsiyumun emiliminde D vitamininin gerekli olduğunu belirttiği için Ca ile birlikte D vitamini takviyesi kombinasyonunun anlamlı olacağı sonucu çıkarılmıştır (157).

Hirenath ve ark. 18 ila 64 yaşları arasındaki 96 erkek ve kadında D vitamini alımının gingivitis üzerindeki etkilerine ilişkin randomize kontrollü bir çalışma yürütmüşlerdir. 3 aylık çalışmanın sonunda, takviye olarak D vitamini alan gruplar, plasebo verilen gruba kıyasla gingival skorda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla düşüş göstermişlerdir, bu da D vitamini alımının enflamasyonu azalttığını düşündürmüştür (158).

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, periodontitis teşhisi konmuş hastalarda sağlıklı katılımcılara göre D vitamini seviyesinin düşük olduğu gözlemlenmiştir (70,159,160). 1904 kişinin dahil edildiği, ortalama 5,9 yıl takip süresi olan longitudinal bir çalışmanın sonuçlarına göre serum 25(OH)D seviyesindeki her 10 µg/L artış için diş kaybının %13 oranında azaldığı bildirilmiştir (160).

Literatürde, D vitamini ve kemik metabolizmasıyla ilgili biyobelirteçlerin periodontitis ile ilişkisini değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte, bu belirteçlerin periodontitis şiddeti ve periodontitisin ilerleme hızı üzerindeki etkisini değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. D vitamini ve periodontal hastalık ilişkisi üzerine yayınlanmış literatürün çoğu kesitsel ve vaka-kontrol çalışmalarından elde edilmiştir.

Literatürdeki bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda, D vitamini ve kemik metabolizması ile ilgili biyobelirteçlerin (kalsiyum, fosfor, alkalın fosfataz, parathormon) serum konsantrasyonlarının 2017 Dünya Çalıştayı'nda kabul gören yeni periodontitis sınıflandırmasına göre periodontal hastalığın şiddeti ve ilerleme hızı (Evre ve Dereceye göre) üzerindeki etkisini ve tüm bu biyokimyasal parametreler ile radyomorfometrik indeksler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. D vitamininin enflamasyon sürecindeki rolü ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri, periodontitis ile birlikte değerlendirme amacımızdaki temel sebep olmuştur. Bu amaç doğrultusunda kesitsel çalışmamızda 137 periodontitis hastasında, endojen ve eksojen D vitamini kaynaklarının kombinasyonunu temsil eden serum 25(OH)D seviyesinin (36) ölçümleri değerlendirildi.

Çalışmamızda medyan serum 25(OH)D seviyesi Evre I'de 7,85 µg/L, Evre II'de 16,90 µg/L, Evre III'de 15,15 µg/L ve Evre IV'de 10,90 µg/L bulunmuştur. Evre II' de, Evre III ve IV'e göre daha yüksek 25(OH)D değerleri elde edilmiştir. Bu değerler Evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermese de p değeri 0,05'e oldukça yakın bulunduğu için klinik anlamlılığına göre sınırda anlamlıdır denilebilir (p= 0,055). Bu sonuca dayanarak, D vitamini seviyesi azaldıkça Evre seviyesinde, yani periodontitis şiddetinde artış gözlemlediğimiz yorumunda bulunabiliriz. Evre I, gingivitisten periodontitise bir geçiş evresi olarak değerlendirildiğinde, D vitamini eksikliğinin periodontal enflamasyon üzerinde etkisi olabileceğini düşünebiliriz.

Çalışmamızda D vitamini seviyeleri açısından periodontitis dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. 25(OH)D'nin medyan değerleri Derece A'da 9,40 µg/L, Derece B'de 16,10 µg/L ve Derece C'de 14,05 µg/L bulunmuştur. Derece C'de (yüksek risk, hızlı ilerleme oranı) Derece B'ye (orta risk, ılımlı ilerleme oranı) göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük medyan 25(OH)D sonucu elde edilmiştir.

Derece A (düşük risk, yavaş ilerleme oranı) sadece bir kişiden oluşmaktadır. Ayrıca, kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH seviyeleri açısından farklılık incelendiğinde hastalığın hem Evreleri ve hem de Dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak, Anbarcıoğlu ve ark. (161) 1999 sınıflamasına (Armitage 1999) göre 47 agresif periodontitis, 55 kronik periodontitis ve 27 kontrol katılımcısını dahil ettikleri çalışmada serum D vitamini ve D vitamini tarafından düzenlenen kemikle ilgili biyobelirteçleri değerlendirmişlerdir ve daha şiddetli olduğu kabul gören agresif periodontitis grubunda 25(OH)D seviyesini daha düşük bulmuşlardır. Agresif periodontitis hastalarının serum 25(OH)D konsantrasyonu ($11,22 \pm 4,8$ ng/ml), kronik periodontitisli hastalardan ($16,13 \pm 8,3$ ng/ml) ve kontrollerden ($16,9 \pm 6,4$ ng/ml) daha düşük bulunmuştur.

Costantini ve ark. (162) tükürükteki 25(OH)D, TGF, IL-35, IL-17A ve MMP9 seviyelerini 42 katılımcı üzerinde değerlendirmişlerdir. Hastaları Evre II, Evre III, Evre IV periodontitis ve periodontal sağlıklı olmak üzere gruplara ayırmışlardır. Evre II ve III'e göre Evre IV'te 25(OH)D seviyelerinde düşüş gözlemlemişlerdir. Sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitis hastalarında yüksek sitokin seviyeleri ve düşük D vitamini seviyeleri olduğunu göstermişlerdir. Tükürük ve kan olmak üzere farklı numuneler üzerinde değerlendirilmiş olsa da bizim de çalışmamızda Evre II ve III'e göre Evre IV'te düşük 25(OH)D seviyeleri gözlenmiştir. Çalışmaların, düşük 25(OH)D seviyelerinin enflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu ve antienflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını arttırdığı hipotezini desteklediği düşünülmektedir.

Olszewska-Czyz ve ark. (163) 50 periodontitis v 50 periodontal sağlıklı hasta üzerinde serum D vitamininin etkisini değerlendirmişlerdir. Sonuçlara göre, periodontitis evresinin (I-IV) hastalığın daha yüksek bir evreye ilerlemesiyle azalan serum D vitamini seviyesi ile önemli ölçüde negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. (Evre I $39,80 \pm 2,09$ nmol/L; Evre II $31,38 \pm 2,24$ nmol/L; Evre III $27,75 \pm 1,48$ nmol/L; Evre IV $21,83 \pm 1,16$ nmol/L) Ortalama D vitamini seviyeleri Derece A'dan Derece C'ye doğru önemli bir düşüş göstermiştir. (Derece A $39,00 \pm 3,31$ nmol/L; Derece B $30,81 \pm 2,76$ nmol/L; Derece C $25,50$

$\pm 4,03$ nmol). Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak, hastalığın şiddeti, dağılımı ve ilerleme riski arttıkça serum D vitamini seviyesinin düştüğü görülmektedir.

Bhargava ve ark. (164), periodontitis ve D vitamini arasındaki ilişkiyi araştırmak için 168 katılımcıyı hafif, orta ve şiddetli kronik periodontitis olarak değerlendirmişlerdir. Hafif periodontitisli hastalarda ortalama D vitamini seviyesi 21,70 iken, orta periodontitisli hastalarda 20,18 ve şiddetli periodontitisli hastalarda 20,27'dir. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada kronik periodontitisli hastalarda serum D vitamini seviyesinin genel olarak düşük olduğu ortaya koyulmuşsa da D vitamini seviyesi periodontitisin şiddetinin artmasıyla dikkat çeken bir azalma göstermemiştir. Bizim çalışmamızda da D vitamini seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da genel olarak periodontitisin hem Evrelerinde hem de Derecelerinde düşük bulunmuştur.

Alzahrani ve ark. (143) 25(OH) D seviyesi yükseldikçe periodontitis riskinin azaldığı hipotezini öne sürerek 60 periodontitis hastası (29 orta derecede periodontitis hastası ve 31 şiddetli periodontitis hastası) ve 63 periodontal olarak sağlıklı katılımcıyı değerlendirmişlerdir. Ortalama 25(OH)D seviyeleri, periodontitis grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda 25(OH)D serum düzeyindeki her birim artış için hem şiddetli hem de orta dereceli periodontitis olasılığının önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir. Yaptıkları analizler incelendiğinde şiddetli periodontitis grubunda, orta periodontitis grubuna göre 25(OH)D seviyesinin daha düşük olduğu yorumu çıkarılabilir. Bu da bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda da Evre seviyesi ilerledikçe medyan 25(OH)D seviyesinin azaldığı görülmüştür.

Bogges ve ark.'nın hamile kadınlar üzerinde yaptıkları, 117 vaka (orta ila şiddetli periodontitis) ve 118 kontrol katılımcısını dahil ettikleri bir vaka-kontrol çalışmasında periodontitisli hastaların medyan 25(OH)D seviyeleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Periodontal hastalığı olan hamile kadınların serum 25(OH)D düzeylerinin eksik veya yetersiz olma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir; ayrıca, 25(OH)D düzeyleri <30 $\mu\text{g/ml}$ olan gebe kadınlarda orta ila şiddetli periodontal hastalık olasılığı iki kat artmıştır (150).

Bu çalışmaların sonuçları, periodontitis ile düşük 25(OH)D seviyelerinin güçlü bir ilişkisi olduğunu belirten ve her 25(OH)D serum seviyesi artışı için şiddetli ve orta dereceli periodontitis oluşumunun %12 oranında azaldığını gösteren Abreu ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile uyumludur (165).

Başka bir vaka kontrol çalışmasına şiddetli periodontal hastalığı olan 29 hasta ve 29 sağlıklı katılımcı dahil edilmiştir. Şiddetli periodontitis hastalarının %48,3'ünde, kontrol grubunun %13,8'inde yetersiz/eksik 25(OH)D seviyeleri gözlenmiştir. Periodontitis hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük medyan 25(OH)D seviyeleri gözlenmiştir. 25(OH)D'nin düşük serum konsantrasyonlarının periodontitis ile önemli ölçüde ilişkili olduğu belirtilmiş olup, bu veriler doğrultusunda yetersiz D vitamini düzeylerinin periodontal hastalık ilerlemesinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (159).

Çalışmamızdaki bulgularımız, gruplar arasında genel olarak D vitamini seviyelerinin düşük bulunması nedeniyle, düşük D vitamininin periodontitis ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildiren literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

Buna karşılık, 55 vaka (kronik periodontitis) ve 30 kontrol (periodontal olarak sağlıklı) ile Finlandiyalı yetişkinlerde yapılan bir vaka-kontrol çalışmada, 25(OH)D seviyeleri ile periodontal hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. 25(OH)D seviyeleri ile periodontal hastalık arasında ilişkinin olmamasının sebebi olarak Finlandiya nüfusunda genel olarak daha düşük 25(OH)D seviyelerinin görülmesi düşünülmüştür (70). Benzer bir şekilde Mısır'da yapılan 100 periodontitis ve 100 periodontitis olmayan hastanın dahil edildiği vaka-kontrol çalışmada da serum D vitamini seviyeleri ve periodontitis arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Fakat bu çalışmada da dahil edilen popülasyonun çoğunun (%97) önemli ölçüde düşük serum D vitaminine sahip olduğu tespit edilmiştir (166).

Başka bir çalışmada, agresif periodontitis, kronik periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı katılımcı grupları arasında serum D vitamininin agresif periodontitis ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. AgP'li hastalarda D vitamini seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $29,28 \pm 17,18$ nmol/l ve $21,60 \pm 14,38$ nmol/l; $P < 0,05$). Kronik periodontitisli hastalarda ise D vitamini seviyesi ($25,45 \pm 14,30$ nmol/l) diğer iki gruptan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (167). Bu çalışmada bizim sonuçlarımızın aksine daha şiddetli ve ilerleme hızı daha yüksek olarak kabul gören agresif periodontitisli hasta

grubunda daha yüksek D vitamini seviyeleri elde edilmiştir ve bunu periodontal enflamasyonun varlığıyla ilişkilendirmişlerdir.

D vitamini, sitokin üretiminin düzenlenmesi yoluyla periodontal enflamasyonun modülasyonunda rol alır; doğuştan gelen immün cevabın desteklenmesine yardımcı olur. IL-6, akut enflamasyon sürecinde önemli bir rol alan proenflamatuvar sitokindir. IL-8 ve MCP-1, nötrofillerin ve monositlerin migrasyonunu indükleyen mediatörlerdir. Andrukhov ve ark. (168) periodontal ligament hücrelerinde IL-6, IL-8, monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) gibi proenflamatuvar mediatörlerin 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D ile önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir. Nebel ve ark. (169) 1,25(OH)₂D'nin insan periodontal ligament hücrelerinde proenflamatuvar sitokin ekspresyonunu azalttığını bildirmiştir.

Bir çalışmada, serum D vitamininin optimum seviyesinin diş eti iltihabına olan duyarlılığı azaltabileceği gösterilmiştir (146). Bu bulgu, D vitamininin diş eti iltihabı üzerinde doza bağlı antienflamatuvar etkiye sahip olabileceğini gösteren başka bir randomize klinik çalışmanın sonuçlarıyla desteklenmiştir (158). D vitamininin, genel antienflamatuvar ve immünomodülatör etkileri yoluyla periodontal hastalığı azaltabileceği sonucu çıkarılmaktadır (170,171).

Kemik metabolizması ile ilgili biyobelirteçlerin düzenlenmesinde D vitamini önemli bir bileşendir. Kalsiyum ve fosfatın bağırsaklar tarafından emilmesinde önemli bir rolü vardır ve VDR yoluyla bir dizi kemikle ilgili genin ekspresyonunu düzenler (167). Literatürde birçok çalışma, D vitamini ve kalsiyum eksikliğinin, kemik kaybı ve artmış periodontal enflamasyon ile sonuçlandığını göstermiştir (54,73,157,172). Araştırmacılar kalsiyum eksikliğinin periodontal hastalık için risk faktörü olabileceğini ve alveolar kemik rezorpsiyonu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (152). PTH, kalsiyumu optimum seviyede korumak için kemikler, böbrekler ve bağırsaklar üzerinde direkt ve indirekt olarak etki gösterir (173). ALP'nin osteoblastik aktivite ve kemik mineralizasyonunda rol aldığı bilinmektedir (115). ALP'nin düşük seviyeleri, özellikle kemik oluşumu ve yıkımı dengeli olmadığında, kemik oluşumunun baskılanmasını yansıtabilir (174,175).

Çalışmamızda kemik metabolizmasıyla ilgili biyobelirteçlerin (PTH, ALP, kalsiyum, fosfor) seviyelerini de inceledik. Tüm katılımcıların ortalama kalsiyum değeri 9,57± 0,41 mg/dL, fosfor 3,51 ± 0,57 mg/dL, ALP 69,56 ± 17,91 U/L, PTH 63,89 ± 24,88 ng/L ve

25(OH)D $17,0 \pm 9,68 \mu\text{g/L}$ idi. Bu değerler uygulanan testlerin referans aralıkları içerisindeydi. Kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH seviyeleri açısından farklılık incelendiğinde periodontal hastalığın hem Evreleri ve hem de Dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Aynı şekilde bu biyobelirteçler için MKİ grupları (C1, C2 ve C3) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ve mental indeks ile bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Her ne kadar literatürde bu biyobelirteçlerin enflamasyon süreci ve kemik metabolizması üzerindeki rolü belirtilmiş olsa da çalışmamızda periodontal hastalığın şiddeti ve ilerleme hızı ile anlamlı bir ilişkisi olduğu sonucu gösterilmemiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak Anbarcıoğlu ve ark.'nın (161) alışmasında da agresif periodontitis, kronik periodontitis ve kontrol grupları arasında kemikle ilgili herhangi bir biyobelirtete önemli bir fark gözlenmemiştir.

Liu ve ark. (167) agresif periodontitis, kronik periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı katılımcı grupları arasında serum D vitamini, ALP, osteokalsin, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin agresif periodontitis ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir. AgP'li hastalarda plazma osteokalsin konsantrasyonları, sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Üç grup arasında serum kalsiyum ve ALP düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim alışmamızda da benzer şekilde periodontitis grupları (Evre ve Derece) arasında kalsiyum ve ALP seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. ALP düzeylerinin, 25(OH)D düzeylerinden ziyade $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür, ancak daha fazla bilimsel kanıta ihtiyaç vardır.

Yine Liu ve ark.'nın (167) yaptıkları çalışmada her iki periodontitis grubundaki hastalarda fosfor seviyelerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ve fosfor seviyeleri ile periodontitis arasındaki ilişkinin literatürdeki ilk kanıtı olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonucun aksine bizim çalışmamızda periodontitis hastaları arasında fosfor seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sadece kadın katılımcılarda fosfor seviyesi erkek katılımcılara göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,040$).

Bu bulguların ışığında, D vitamininin antienflamatuvar ve immünomodülatör etkilerine dayanarak serum 25(OH)D seviyelerinin periodonsiyumdaki enflamasyonun boyutu ile ilişkili olacağını varsayabiliriz (164). D vitamini, lokal proenflamatuvar yanıtı ve dolayısıyla doku yıkımını önleyen koruyucu bir mekanizmayı temsil ediyor olabilir. D vitamininin periodontal

doku yıkımındaki koruyucu rolünü daha iyi anlamak için, hem 25(OH)D hem de 1,25(OH)₂D'yi lokal düzeyde, yani dişeti oluşu sıvısında veya doku biyopsilerinde inceleyecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 11.787 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada, 20 ila 39 yaş arası kadınlarda daha yüksek olasılık oranı ile düşük kalsiyum seviyeleri ile periodontitis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Biz de çalışmamızda kadın periodontitis hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kalsiyum seviyesinin daha düşük olduğu sonucunu elde ettik ($p=0,027$). Yaş gruplarına göre incelediğimizde ise kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH değerlerinde anlamlı bir farklılık elde edilmedi ($p>0,05$) (73).

Tip 1 diyabet hastalarında periodontitis ile PTH arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, bizim de çalışmamızda olduğu gibi periodontitis katılımcıları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (71).

Miley ve ark. (75) ile Garcia ve ark. (74) yaptıkları çalışmalarda idame tedavisi sürecinde D vitamini ve kalsiyum takviyesi alan periodontitis hastalarında tedavi sonuçlarının daha olumlu sonuçlandığını ve daha iyi bir periodontal sağlık elde edildiğini belirtmişlerdir.

Dietrich ve ark. 'nın (146) yaş gruplarına göre yaptıkları çalışmada, genç katılımcılarla karşılaştırıldığında yaşlı katılımcılarda ataşman kaybının daha yüksek olması nedeniyle, serum D vitamini konsantrasyonları ile ataşman kaybı arasındaki ilişkinin yaşlı katılımcılarla sınırlı olduğu tahmin edilmiştir. Çalışmamızda yaş grupları arasında D vitamini düzeyleri açısından fark bulunmuştur ($p<0,001$). Fakat bunun periodontitis şiddeti veya ilerleme hızına olan etkisi değerlendirilmemiştir.

Düşük D vitamini seviyesi, PTH salgılanması artırır ve artmış kemik rezorpsiyonu, osteoporoz, osteomalazi, kemiklerde artmış kırıklar gibi durumlara neden olur (176,177). D vitamini seviyesi, kalsiyum homeostazının düzenlemesi yoluyla KMY ile ilişkili olabilir (29). Periodontal olarak sağlıklı post-menopozal kadınların D vitamini ve kalsiyum takviyesi aldığı bir çalışmada 3 yıl sonra yapılan değerlendirmelerde hem alveolar kemik kütlesinde hem de alveolar kret yüksekliği miktarında önemli artış görülmüştür (178). Periodontal tedaviler ve implant cerrahileri kemik kalitesinden etkilendiği için, D vitamini eksikliği olan hastalarda

tedavi planı oluşturmada önce çene kemiklerindeki osteoporotik değişikliklerin değerlendirilmesi önemlidir (4,179).

Literatürde panoramik radyografi üzerinde MKİ ve Mİ hesaplaması yaparak kemik mineral yoğunluğunu araştıran birçok çalışma vardır (180–184). Biz de çalışmamızda mandibular kemiği değerlendirmek amacıyla radyomorfometrik indeksler olan mandibular kortikal indeksi ve mental indeksi kullandık.

Osteoporozu olan postmenopozal kadınlar arasında yapılan bir çalışmada Klemetti ve ark. (180) MKİ'nin bukkal korteks KMY ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Buna karşılık MKİ'yi değerlendiren bazı çalışmalarda gruplar arasında fark bulunmamıştır (185,186).

Korkmaz ve ark. (187) Türkiye’de yaptıkları çalışmada, D vitamini eksikliğinin mandibular kemik yapısı üzerindeki etkilerini incelemişler; farklı şiddette D vitamini eksikliği olan hastaların mandibular kemiğini fraktal analiz, panoramik mandibular indeks, mandibular kortikal indeks ve mandibular kortikal kalınlık ölçümünü kullanarak sistemik sağlıklı grup ile karşılaştırmışlardır. Katılımcılar şiddetli D vitamini eksikliği, D vitamini eksikliği ve yeterli D vitamini olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Mandibular kalınlık ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MKİ değerlerinde ise anlamlı bir farklılık bulmuşlardır. D vitamini yeterli katılımcıların büyük çoğunluğu (%76,7) C2 iken, şiddetli eksiklik olanların çoğunluğunun (%93,3) C1 olduğunu gözlemlemişlerdir. Biz ise çalışmamızda hastalarımızı MKİ değerlendirmesi sonucuna göre C1, C2 ve C3 gruplarına ayırdık. Bu gruplar arasında ise D vitamini veya diğer biyobelirteçler için gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemedik. İki çalışma arasındaki farklı sonucun çalışma popülasyonumuzun çok büyük çoğunluğunun D vitamini eksikliği hastalarından oluşması ve gruplara ayırma yöntemindeki farklılıktan kaynaklandığını düşünüyoruz. Ayrıca, mandibular kalınlığı belirlemek için kullandığımız mental indeks ölçümlerinde de hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık elde edilmedi.

Çalışmamızda istatistiksel olarak bir anlam ifade etmese de MKİ’ye göre C3 grubundaki katılımcıların % 16,7’sinin Evre IV, C2 grubundaki katılımcıların %15,4’ünün Evre IV ve C1 grubundaki katılımcıların %6,8’nin Evre IV periodontitis olması şiddetli periodontitis ile kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki olabileceğini düşündürebilir.

Kamber-Çesir ve ark.'nın (188) cinsiyetin Mİ ve MKİ'ye etkisini değerlendirdikleri çalışmada erkek hastalar, kadın hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek Mİ değerleri göstermişlerdir. MKİ'de ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Gülşahi ve ark.'nın (189) yaptıkları çalışmada da cinsiyet ile MKİ arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Hastar ve ark. (190) ise C1'in erkeklerde, C2'nin ise kadınlarda daha sık görüldüğünü bulmuşlardır. Osteoporozu olmayan hastalarda C1 kategorisi daha sık görülürken, osteoporozu olan hastalarda C2 kategorisi daha sık görülmüştür. Çalışmamızda hem MKİ hem Mİ için yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı farklılık gösterilen çalışmalarda popülasyonların büyük çoğunluğu ileri yaştaki hastalardan oluşmuştur. Bizim çalışmamızda ise hem menopoza gibi hormonal durumlardan etkilenmeyen hem de osteoporozu olmayan kadın hastalar dahil edildi ve nispeten çok yaşlı olmayan bir popülasyonumuz mevcuttu. Çalışma sonucumuza göre, her iki indeks için anlamlı bir ilişki bulunmamasına yönelik bu duruma atıfta bulunabilir.

Moeintaghavi ve ark. (191) kronik periodontitisli ve periodontal sağlıklı olarak gruplandırdıkları hastalar üzerinde MKİ, Mİ ve PMİ'yi değerlendirmişlerdir. Mİ için anlamlı bir farklılık gözlenmemişken, MKİ iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Kolte ve ark. (192) da periodontitisli hastalarda Mİ değerlerinin azaldığını ortaya koymuştur. Bu değerlerin postmenopozal periodontitis grubunda premenopozal periodontitis grubuna göre daha da azalmış olduğu belirtilmiş; alveolar kemik kaybının şiddetinde bir artışa işaret edebileceği düşünülmüştür. Bu indekslerin periodontitis riski yüksek bireylerde kemik taramasının yapılması için kullanımını doğrulamak amacıyla daha fazla çalışma yapılması önerilebilir.

Hem panoramik radyografi ve hem konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) morfometrik ölçümler için kullanılabilir. Panoramik radyografiler görüntü kalitesini iyileştirmiştir; ancak, bozulmalar, örtüşmeler gibi görüntü problemleri anatomik özelliklerin analizini sınırlandırmaktadır. Buna karşılık, CBCT üç boyutlu bir bakış açısı sağlar, daha ayrıntılıdır ve diş hekimliğinde kemik yapısını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Panoramik radyografi ve CBCT'nin, anatomik yapıların kalınlığını ölçmek için güvenilir bir

şekilde kullanılabilen gelişmiş çözünürlüklü doğru görüntüler sağladığı kabul edilmiştir (193–196).

Seçgin ve ark. (119) CBCT ve panoramik radyografiler üzerinde MKİ, Mİ ve PMİ ölçümlerini karşılaştırmışlardır. Bukkal ve lingual kortekslerin örtüşmesi nedeniyle, panoramik görüntülerin MKİ'nin C3 kategorisinde yetersiz kaldığını gözlemlemişlerdir. CBCT'nin morfometrik indeksler için kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız panoramik radyografilere klinik muayene pratiğinde ulaşmak daha kolaydır ve uzun yıllardır güvenle kullanılır.

Mevcut literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla, çalışmamız D vitamini ve D vitamini tarafından düzenlenen kemik metabolizması ile ilgili biyobelirteçler ile yeni periodontal hastalık sınıflandırmasına göre Evre ve Derecelerini (periodontitis şiddeti ve ilerleme hızını) değerlendiren ve radyomorfometrik indekslerle ilişkilendiren ilk çalışmalardandır. Çalışmamıza bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, immün cevabı etkileyecek durumu olmayan ve D vitamini takviyesi almayan katılımcılar dahil edilmiş olsa da subklinik koşulların serum D vitamini düzeyini etkileme olasılığını tamamen görmezden gelmemek gerekir.

COVID-19 pandemisi sebebiyle Türkiye'deki tam kapanma sürecinde klinik çalışmamıza devam edilemediği için çalışmamızda D vitamini seviyesinin ölçümleri sadece belirli bir dönem içerisinde yapılamamıştır. Bu tam kapanma sürecindeki kapalı alanlarda (evlerde) bulunma zorunluluğuna bağlı olarak D vitamini seviyelerinde düşüşler görülmüş olabilir. Daha önceki çalışmalarda sonuçların mevsimsel değişikliklerden etkilenebildiği belirtilmiştir (70,167,197). Özellikle kış mevsiminde güneş ışığına maruz kalmanın azalması nedeniyle D vitamini düzeylerinde düşüş görülebilir (150).

Örneklem büyüklüğümüzün nispeten küçük olması çalışmamızın limitasyonlarından. Ayrıca, katılımcılarımızın yaş ortalaması $42,86 \pm 9,08$ idi. Mevcut literatür, periodontitisin 35-40 yaşından sonra yetişkin nüfusun çoğunluğunu etkilediğini ve periodontitisin prevalansının ve şiddetinin yaşla birlikte arttığını bildirmektedir (15). Çalışma popülasyonumuzun büyük çoğunluğu 35 yaş üstü bireylerden oluşmaktadır ve katılımcıların en çok Evre II, III ve IV grubunda kümелendiği bulgulanmıştır.

Çalışmamızın temel limitasyonlarından bir diğeri de katılımcı sayısının gruplar arasında homojen dağılım göstermemesidir. Evre I grubunda 4 kişi yer alırken, Evre II’de 40 kişi, Evre III’de 78 kişi ve Evre IV’te 15 kişi yer almaktadır . Periodontitis Derecelerine göre ise 1 kişi Derece A, 54 kişi Derece B ve 82 kişi Derece C’dir (Tablo 4). Gelecekteki çalışmalarda daha dengeli bir katılımcı dağılımı olması gerektiği ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğu ile D vitamini arasındaki ilişkiyi incelerken sadece mandibula üzerinde ölçümler yaptık. İleride planlanacak çalışmalarda, D vitamininin çene kemikleri üzerindeki etkileri hakkında daha fazla bilgi edinmek için her iki çene kemiğini de içeren daha kapsamlı ve detaylı radyografik yöntemleri içeren araştırmalar önerilmektedir.

Eksik ve yetersiz D vitamini seviyeleri, küresel bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir (198). D vitamini durumunu ve diş eti hastalıklarını beraber ele almak, hastalıkların önlenmesine ve tedavinin yönetimine daha geniş bir yaklaşım sağlayacaktır. D vitamini eksikliğinin ister diyet ister takviyeler yoluyla giderilmesinin kronik hastalık prevalansı üzerinde büyük bir yararı görülebilir; dolayısıyla periodontal hastalık prevalansını azaltmak için güvenli, etkili ve ucuz bir yöntem olabilir (164). Ancak D vitamininin enflamatuvar yıkım sürecinde periodontal dokuların korunmasında ne ölçüde rol oynadığını anlamak ve D vitamini takviyesinin periodontal sağlık üzerindeki etkilerini değerlendirmek için prospektif kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Dolayısıyla, D vitamininin periodontitis için bir risk faktörü ve etiyolojik faktör olduğunu doğrulamak için çok merkezli, geniş örneklem sayısına sahip çalışma sonuçları daha anlamlı olacaktır.

D vitamini eksikliği olan hastalarda, daha iyi periodontal tedavi sonuçları elde etmek için tedavi başlangıcında serum 25(OH)D düzeylerinin değerlendirilmesi tavsiye edilebilir. D vitamini eksikliği periodontitisin başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynayabileceğinden, çalışmamızın sonuçları periodontal hastalığı olan hastalarda D vitamini düzeylerinin değerlendirmesini desteklemektedir.

Bu çalışmanın ana gücü, serum D vitamini seviyelerinin periodontitisin şiddeti ve ilerleme hızı ile korelasyonunun ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesidir. Çalışmaya sadece genel olarak sağlıklı bireyler dahil edildiğinden, araştırmanın bir diğer avantajı da çalışmaya dahil edilme kriterleridir.

Tüm bu çalışmalar ve sonuçlar doğrultusunda, D vitamininin antienflamatuvar özelliği ve kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisinden yola çıkarak, D vitamini eksikliğinin periodontitisin gelişimini ve ilerlemesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bizim de çalışmamızda klinik olarak anlamlı olacak şekilde periodontitisin daha şiddetli ve daha hızlı ilerleme gösterdiği kabul edilen gruplarda, istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir sonuç bulunmuş olsa da, D vitamini seviyesi daha düşük bulunmuştur. Bu sonuca dayanarak, D vitamini seviyesi düşük olduğu zaman enflamatuvar cevaptaki koruyucu etkisinin azalabileceği, dolayısıyla periodontal hastalığın şiddeti ve hızını arttıran sebeplerden birinin de D vitamini eksikliği olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

D vitamini ve kemik metabolizması ile ilgili biyobelirteçlerin serum konsantrasyonlarının periodontal hastalık üzerindeki etkisini değerlendirmek ve tüm bu biyokimyasal parametreler ile radyomorfometrik indeksler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yaptığımız bu çalışmanın elde ettiğimiz sonuçlarına göre;

1. Periodontitis ve serum D vitamini seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde periodontal hastalık şiddeti arttıkça D vitamini seviyesinde klinik olarak anlamlı azalma görülmüştür. Periodontal hastalığın şiddeti (Evre) ile ilişki gözlemlenirken, ilerleme hızı (Derece) ile anlamlı ilişki gözlenmemiştir.
2. Kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH seviyeleri ile periodontitis arasındaki ilişki incelendiğinde hastalığın şiddeti (Evre) ve ilerleme hızı (Derece) ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
3. İncelenen tüm periodontal hastalık gruplarında serum D vitamini seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiştir. D vitamini eksikliği periodontitisin gelişimini destekleyen bir faktör olabilir.
4. MKİ ve Mİ ile serum D vitamini seviyesi ve kemik metabolizmasıyla ilgili diğer belirteçler (kalsiyum, fosfor, ALP, PTH) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
5. Periodontitis grupları arasında MKİ ve Mİ sonucuna göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
6. Yaş grupları arasında serum D vitamini seviyeleri açısından fark bulunmuştur; fakat kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.
7. MKİ ve Mİ değerleri yaş ve cinsiyet grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu indekslerin KMY için belirleyici indeksler oldukları kanıtlanmıştır. Literatürde büyük çoğunlukla postmenopozal kadınlarda çalışmalar yapılmıştır. Gelecek çalışmalarda genç kadınlarda ve erkeklerde çalışılması önerilmektedir.
8. Serum D vitamini ve PTH cinsiyetler arasında farklılık göstermezken, kalsiyum, fosfor ve ALP istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.
9. D vitamininin, periodontal hastalığın gelişimi ve ilerlemesindeki lokal enflamatuvar cevapta etkili olabileceği ve gelecekteki çalışmalarda proenflamatuvar cevapta rol alan

farklı biyobelirteçler ile olan ilişkinin, diş eti oluşu sıvısı veya periodontal doku örneklerinde değerlendirilmesinin anlamlı olacağı düşünülmektedir.

10. D vitamininin enflamatuvar yanıtındaki rolü göz önüne alındığında, D vitamini takviyesi periodontal hastalıkların tedavisinde yeni bir terapötik yaklaşım oluşturabilir. D vitamini takviyesinin etkisi ile ilgili gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza's Clinical periodontology E-book. Elsevier Health Sciences; 2018.
2. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005 Jan;7(1):3–7.
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–65.
4. Anand N, Chandrasekaran S, Rajput N. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2013;17(3):302. Available from: <http://www.jisponline.com/text.asp?2013/17/3/302/115645>
5. Hildebolt CF. Effect of Vitamin D and Calcium on Periodontitis. *J Periodontol*. 2005;76(9):1576–87.
6. Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci*. 2009;51(1):11–20.
7. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(1):96–108.
8. Stein SH, Tipton DA. Vitamin D and its impact on oral health--an update. *J Tenn Dent Assoc*. 2011;91(2):30–5.
9. Jimenez M, Giovannucci E, Krall Kaye E, Joshipura KJ, Dietrich T. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. *Public Health Nutr*. 2014;17(4):844–52.
10. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The Association Between Osteoporosis and Alveolar Crestal Height in Postmenopausal Women. *J Periodontol* [Internet]. 2005 Nov;76 Suppl 1(2):2116–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29539049>
11. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis:

Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89(January):S159–72.

12. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt P, et al. Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: The OSTEODENT project. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007;104(6):821–8.
13. Page RC, Engel LD, Narayanan AS, Clagett JA. Chronic Inflammatory Gingival and Periodontal Disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 1978;240(6):545–50.
14. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Jun 22;3(1):17038. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
15. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* [Internet]. 1999 Dec;4(1):32–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/annals.1999.4.1.32>
16. Kinane DF. Causation and pathogenesis of the host responses of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2001;25(1):8–20.
17. Wolff L, Dahlén G, Aepli D. Bacteria as Risk Markers for Periodontitis. *J Periodontol*. 1994;65(5s):498–510.
18. Darby I. Risk factors for periodontitis & peri-implantitis. *Periodontol* 2000. 2022;90(1):9–12.
19. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(7):426–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
20. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1–6.
21. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*.

2018;89(S1):S1–8.

22. Das N. Critical Analysis of AAP 1999 and 2017 the World Workshop Classification Systems: An Insight. *Saudi J Oral Dent Res.* 2021;6(7):304–12.
23. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1984;11(7):448–58.
24. Nibali L, Zavattini A, Nagata K, Di Iorio A, Lin GH, Needleman I, et al. Tooth loss in molars with and without furcation involvement - A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016;43(2):156–66.
25. Nyman SR, Lang NP. PERIODONTOLOGY 2000 Tooth mobility and the biological-rationale for splinting teeth. *Periodontology.* 2000;4:15–22.
26. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89(December 2017):S173–82.
27. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çanın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Derg.* 2014;20(2):71–4.
28. Jameson JL, AP W. Tiroid bezi hastalıkları. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL Harrison İç Hast Prensipleri. 2004;15:2060–75.
29. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jul 19;357(3):266–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMr070553>
30. Lu EMC. The role of vitamin D in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2022;(November 2022):213–24.
31. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2008;29(6):361–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.008>
32. Lips PÅ. Vitamin D physiology. 2006;92:4–8.

33. Holick MF. Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):49–59.
34. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
35. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111–48.
36. Jones G, Strugnell SA, DeLUCA HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998;
37. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar ZD. Vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klin Biyokim Derg.* 2008;6(1):23–31.
38. Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci.* 2009;51(1):11–20.
39. Owen TA, ARONOW MS, Barone LM, BETTENCOURT B, Stein GS, Lian JB. Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in norma. *Endocrinology.* 1991;128(3):1496–504.
40. Holick MF. A millenium perspective Vitamin D. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296–307.
41. Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J Biochem.* 2000;127(5):717–22.
42. Makishima M, Yamada S. Targeting the vitamin D receptor: advances in drug discovery. *Expert Opin Ther Pat.* 2005;15(9):1133–45.
43. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Physiol.* 1999;
44. Michigami T, Suga A, Yamazaki M, Shimizu C, Cai G, Okada S, et al. Identification of amino acid sequence in the hinge region of human vitamin D receptor that transfers a cytosolic protein to the nucleus. *J Biol Chem.* 1999;274(47):33531–8.

45. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33(3):456–92.
46. Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(6):604–15.
47. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Rheum Dis Clin.* 2012;38(1):13–27.
48. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92:77–98.
49. Zella LA, Kim S, Shevde NK, Pike JW. Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Mol Endocrinol.* 2006;20(6):1231–47.
50. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408.
51. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Vitam D Analog cancer Prev Ther.* 2003;3–28.
52. Sone T, Marx SJ, Liberman UA, Pike JW. A unique point mutation in the human vitamin D receptor chromosomal gene confers hereditary resistance to 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Mol Endocrinol.* 1990;4(4):623–31.
53. Hennig BJW, Parkhill JM, Chapple LLC, Heasman PA, Taylor JJ. Association of a Vitamin D Receptor Gene Polymorphism With Localized Early-Onset Periodontal Diseases. *J Periodontol [Internet].* 1999 Sep;70(9):1032–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.1999.70.9.1032>
54. Inagaki K, Krall EA, Fleet JC, Garcia RI. Vitamin D Receptor Alleles, Periodontal Disease Progression, and Tooth Loss in the VA Dental Longitudinal Study. *J Periodontol [Internet].* 2003 Feb;74(2):161–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2003.74.2.161>

55. Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000* [Internet]. 2007 Feb;43(1):102–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0757.2006.00164.x>
56. Nibali L, Parkar M, D’Aiuto F, Suvar JE, Brett PM, Griffiths GS, et al. Vitamin D receptor polymorphism (–1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2008 Jul;35(7):561–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-051X.2008.01233.x>
57. Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene Polymorphisms in Chronic Periodontitis. *Int J Dent* [Internet]. 2010;2010:1–22. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijjd/2010/324719/>
58. Yu X, Zong X, Pan Y. Associations between vitamin D receptor genetic variants and periodontitis: a meta-analysis. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 2019 Oct 3;77(7):484–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00016357.2019.1597160>
59. Wan Q-S, Li L, Yang S-K, Liu Z-L, Song N. Role of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms on the Susceptibility to Periodontitis: A Meta-Analysis of a Controversial Issue. *Genet Test Mol Biomarkers* [Internet]. 2019 Sep 1;23(9):618–33. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2019.0021>
60. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, Pols HAP, van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* [Internet]. 2004 Sep;338(2):143–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111904003075>
61. Liu K, Han B, Meng H, Hou J. Influence of rs2228570 on Transcriptional Activation by the Vitamin D Receptor in Human Gingival Fibroblasts and Periodontal Ligament Cells. *J Periodontol* [Internet]. 2017 Sep;88(9):915–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2017.170030>
62. Liu K, Han B, Hou J, Meng H. Preliminary investigation on the molecular mechanisms underlying the correlation between VDR-FokI genotype and periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2020 Mar 21;91(3):403–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/JPER.19-0368>

63. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, Šinkūnaitė E, Daugėlaitė G. The relationship between vitamin D and periodontal pathology. *Med*. 2018;54(3):1–8.
64. Liu K, Meng H, Hou J. Activity of 25-Hydroxylase in Human Gingival Fibroblasts and Periodontal Ligament Cells. Slominski AT, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec 12;7(12):e52053. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0052053>
65. McMahon L, Schwartz K, Yilmaz O, Brown E, Ryan LK, Diamond G. Vitamin D-Mediated Induction of Innate Immunity in Gingival Epithelial Cells. Bäumler AJ, editor. *Infect Immun* [Internet]. 2011 Jun;79(6):2250–6. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00099-11>
66. Wang J, Zhang C, Guo X, Yang C. Roles of human periodontal ligament stem cells in osteogenesis and inflammation in periodontitis models: effect of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D 3. 2023;
67. Tang X, Pan Y, Zhao Y. Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Oral Biol*. 2013;58(4):397–407.
68. AYDOĞAN T, HENDEK M, OLGUN E. Relationship between periodontal disease and vitamin D. *J Med Palliat Care*. 2022;3(4):381–5.
69. Machado V, Lobo S, Proença L, Mendes JJ, Botelho J. Vitamin D and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(8):2177.
70. Antonoglou GN, Knuuttila M, Niemelä O, Raunio T, Karttunen R, Vainio O, et al. Low serum level of 1, 25 (OH) 2D is associated with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2015;50(2):274–80.
71. Antonoglou GN, Knuuttila M, Niemelä O, Ylöstalo P, Raunio T, Hiltunen L, et al. Serum parathyroid hormone and active vitamin D in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2015 Aug;42(8):726–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12436>
72. Chen L, Li H, Zhang P, Wang S. Association between vitamin D receptor polymorphisms and periodontitis: A meta-analysis. *J Periodontol*. 2012;83(9):1095–

103.

73. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the Risk For Periodontal Disease. *J Periodontol* [Internet]. 2000 Jul;71(7):1057–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2000.71.7.1057>
74. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. One-Year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2011 Jan;82(1):25–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2010.100207>
75. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-Sectional Study of Vitamin D and Calcium Supplementation Effects on Chronic Periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2009 Sep;80(9):1433–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2009.090077>
76. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2009 Feb;19(2):73–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279708000021>
77. Heath DA. Calcium and bone metabolism. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2001;377.
78. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen T V, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367(6460):284–7.
79. Gong A, Chen J, Wu J, Li J, Wang L, Goltzman D, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D deficiency accelerates alveolar bone loss independent of aging and extracellular calcium and phosphorus. *J Periodontol*. 2018;89(8):983–94.
80. Gong A, Liu Y, Xu F, Chu Y, Wu J, Goltzman D, et al. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D in alleviating alveolar bone loss and gingival inflammation in ligature-induced periodontitis. *Am J Transl Res* [Internet]. 2022;14(5):3079–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35702136>
81. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1340–9.

82. Hujoel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013;71(2):88–97.
83. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477–501.
84. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 2007 Apr;460(2):213–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000398610600508X>
85. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2006 Mar;81(3):353–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611614651>
86. Lips P. The relative value of 25 (OH) D and 1, 25 (OH) 2D measurements. In: *Endocrine Abstracts*. Bioscientifica; 2009.
87. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Dec;80(6):1706S-1709S. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916522037704>
88. Wyskida M, Wieczorowska-Tobis K, Chudek J. Prevalence and factors promoting the occurrence of vitamin D deficiency in the elderly. *Postepy Hig Med Dosw* [Internet]. 2017 Mar 13;71(1):0–0. Available from: www.phmd.pl
89. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:153–65.
90. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1999 May;69(5):842–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916522043763>
91. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):619–30.

92. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Feb 16;354(7):684–96. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa055222>
93. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. Vol. 67, *The American journal of clinical nutrition*. Oxford University Press; 1998. p. 1108–10.
94. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(3):331–47.
95. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab*. 1984;28(3):181–5.
96. Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofacial Radiol* [Internet]. 1997 Jan;26(1):3–15. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1038/sj.dmfr.4600226>
97. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 10 Baskı. Nobel Kitapevi, Ankara. 2001;
98. Kır ZG. Troid bezinin kalsiyum ve kemik-mineral metabolizmasına etkileri. *Türkiye Klin J Med Sci*. 1995;15(3):148–55.
99. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.; 2005.
100. Bunker VW. The role of nutrition in osteoporosis. *Br J Biomed Sci*. 1994;51(3):228–40.
101. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993;366(6455):575–80.
102. Nusynowitz ML, Klein MH. Pseudoidiopathic hypoparathyroidism. *Am J Med* [Internet]. 1973 Nov;55(5):677–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934373901915>

103. GRANT FD, CONLIN PR, BROWN EM. Rate and Concentration Dependence of Parathyroid Hormone Dynamics during Stepwise Changes in Serum Ionized Calcium in Normal Humans*. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1990 Aug;71(2):370–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-71-2-370>
104. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. J Endocrinol. 2005;187(3):311–25.
105. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. Bone [Internet]. 2007 Jun;40(6):1434–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328207001731>
106. Deluca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine 1. FASEB J [Internet]. 1988 Mar;2(3):224–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.2.3.3280376>
107. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The Role of the Vitamin D Endocrine System in Health and Disease. N Engl J Med [Internet]. 1989 Apr 13;320(15):980–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198904133201506>
108. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporos Int. 2000;11:905–13.
109. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003;423(6937):337–42.
110. Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. Osteoporos Int. 2002;13(4).
111. Human KL, Lane NE. Parathyroid hormone uptake. Rheum Dis Clin North Am. 2006;32:703–19.
112. Cole AS, Eastoe JE. Biochemistry and oral biology. Butterworth-Heinemann; 2014.
113. Raisz LG, Kream BE. Regulation of Bone Formation. N Engl J Med [Internet]. 1983 Jul 7;309(1):29–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198307073090107>

114. CALVO MS, EYRE DR, GUNDBERG CM. Molecular Basis and Clinical Application of Biological Markers of Bone Turnover*. Endocr Rev [Internet]. 1996 Aug;17(4):333–68. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/edrv-17-4-333>
115. SINGER FR, EYRE DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. Cleve Clin J Med [Internet]. 2008 Oct 1;75(10):739–50. Available from: <http://www.ccjm.org/cgi/doi/10.3949/ccjm.75.10.739>
116. Moss DW. Alkaline phosphatase isoenzymes. Clin Chem [Internet]. 1982 Oct 1;28(10):2007–16. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/28/10/2007/5666960>
117. FRAME B. Osteomalacia: Current Concepts. Ann Intern Med [Internet]. 1978 Dec 1;89(6):966. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-89-6-966>
118. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Suei Y, Fujita M, Tanimoto K, et al. Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: Untrained general dental practitioners' diagnostic performance. Osteoporos Int. 2003;14(8):659–64.
119. Koseoglu Secgin C, Gulsahi A, Yavuz Y, Kamburoglu K. Comparison of mandibular index values determined from standard panoramic versus cone beam computed tomography reconstructed images. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2019 Mar;127(3):257–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.10.007>
120. Horner K, Devlin H. The relationships between two indices of mandibular bone quality and bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry. Dentomaxillofacial Radiol. 1998;27(1):17–21.
121. Zlatarić DK, Čelebić A. Clinical bone densitometric evaluation of the mandible in removable denture wearers dependent on the morphology of the mandibular cortex. J Prosthet Dent. 2003;90(1):86–91.

122. Taguchi A, Tsuda M, Ohtsuka M, Kodama I, Sanada M, Nakamoto T, et al. Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17:387–94.
123. Watanabe PCA, Issa JPM, De Oliveira TM, Monteiro SAC, Iyomasa MM, Regalo SCH, et al. Morphodigital study of the mandibular trabecular bone in panoramic radiographs. *Int J Morphol*. 2007;25(4):875–80.
124. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Dmochowski J, Genco RJ. Periodontal Disease and the Incidence of Tooth Loss in Postmenopausal Women. *J Periodontol*. 2005;76(7):1123–8.
125. Taguchi A, Sanada M, Suei Y, Ohtsuka M, Nakamoto T, Lee K, et al. Effect of estrogen use on tooth retention, oral bone height, and oral bone porosity in Japanese postmenopausal women. *Menopause*. 2004;11(5):556–62.
126. Baylink DJ, Wergedal JE, Yamamoto K, Manzke E. Systemic factors in alveolar bone loss. *J Prosthet Dent*. 1974;31(5):486–505.
127. Bodur A. Osteoporoz: çene kemikleri ve periodontitis ile ilişkisi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg*. 2004;21(1):53–60.
128. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent*. 2003;89(5):427–35.
129. Klemetti E, Kolmakov S, Pantomography KH. Klemetti1994. 1994;(10).
130. Taguchi A. Diagnosis of postmenopausal osteoporosis by panoramic radiographs. *Jpn J Bone Morphom*. 2004;4:113–8.
131. Dutra V, Devlin H, Susin C, Yang J, Horner K, Fernandes ARC. Mandibular morphological changes in low bone mass edentulous females: evaluation of panoramic radiographs. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;102(5):663–8.
132. Horner K, Devlin H, Harvey L. Detecting patients with low skeletal bone mass. *J Dent*.

2002;30(4):171–5.

133. Gulsahi A, Yüzügüllü B, Imirzalioglu P, Genç Y. Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups, gender and dental status. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2008;37(5):288–92.
134. Çakur B, Şahin A, Dagistan S, Altun O, Çağlayan F, Miloglu Ö, et al. Dental panoramic radiography in the diagnosis of osteoporosis. *J Int Med Res.* 2008;36(4):792–9.
135. Taguchi A. Panoramic radiographs for identifying individuals with undetected osteoporosis. *Jpn Dent Sci Rev.* 2009;45(2):109–20.
136. Taguchi A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Dis.* 2010;16(4):316–27.
137. Taguchi A, Tanimoto K, Suei Y, Wada T. Tooth loss and mandibular osteopenia. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1995;79(1):127–32.
138. Ledgerton D, Homer K, Devlin H, Worthington H. Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofacial Radiol.* 1999;28(3):173–81.
139. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontol 2000.* 2013;62(1):203–17.
140. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018;89:S9–16.
141. Zaura E, Ten Cate JM. Towards understanding oral health. *Caries Res.* 2015;49(Suppl. 1):55–61.
142. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):547–58.
143. Alzahrani AAH, Alharbi RA, Alzahrani MSA, Sindi MA, Shamlan G, Alzahrani FA, et al. Association between periodontitis and vitamin D status: A case-control study. *Saudi J Biol Sci [Internet].* 2021;28(7):4016–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.006>
144. Millen AE, Pavlesen S. Could Vitamin D Influence Risk for Periodontal Disease—to

“D” or Not to “D”? *Curr Oral Heal Reports*. 2020;7(1):98–111.

145. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102350.
146. 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(1):108–13.
147. 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(3):575–80.
148. Pinto J, Goergen J, Muniz F, Haas AN. Vitamin D levels and risk for periodontal disease: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2018;53(3):298–305.
149. Dietrich T, Garcia RI. Associations between periodontal disease and systemic disease: evaluating the strength of the evidence. *J Periodontol*. 2005;76:2175–84.
150. Boggess KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo Jr CA. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol*. 2011;82(2):195–200.
151. Bastos J do A, Andrade LCF de, Ferreira AP, Barroso E de A, Daibert P de C, Barreto PL de S, et al. Serum levels of vitamin D and chronic periodontitis in patients with chronic kidney disease. *Brazilian J Nephrol*. 2013;35:20–6.
152. Hildebolt CF. Effect of vitamin D and calcium on periodontitis. *J Periodontol*. 2005;76(9):1576–87.
153. Dixon D, Hildebolt CF, Miley DD, Garcia MN, Pilgram TK, Couture R, et al. Calcium and vitamin D use among adults in periodontal disease maintenance programmes. *Br Dent J*. 2009;206(12):627–31.
154. Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza’a AM, Odat Z, Johnson GK. Association Between Periodontal Disease and Osteoporosis in Postmenopausal Women

- in Jordan. *J Periodontol* [Internet]. 2010 Nov;81(11):1613–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2010.100190>
155. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res.* 2011;46(1):97–104.
 156. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res.* 2011;90(8):1007–12.
 157. 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;111(6):452–6.
 158. Hiremath V, Rao C, Naiak V, Prasad KV V. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: a dose response randomised controlled trial. *Indian J Public Health.* 2013;57(1):29–32.
 159. Laky M, Bertl K, Haririan H, Andrukhov O, Seemann R, Volf I, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with periodontal disease. *Clin Oral Investig.* 2017;21:1553–8.
 160. Zhan Y, Samietz S, Holtfreter B, Hannemann A, Meisel P, Nauck M, et al. Prospective study of serum 25-hydroxy vitamin D and tooth loss. *J Dent Res.* 2014;93(7):639–44.
 161. Anbarcioglu E, Kirtiloglu T, Öztürk A, Kolbakir F, Acıkgöz G, Colak R. Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis. *Oral Dis* [Internet]. 2019 Jan 30;25(1):242–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.12968>
 162. Costantini E, Sinjari B, Piscopo F, Porreca A, Reale M, Caputi S, et al. Evaluation of salivary cytokines and vitamin D levels in periodontopathic patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):1–12.
 163. Olszewska-Czyz I, Firkova E. Vitamin D3 Serum Levels in Periodontitis Patients: A Case–Control Study. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2022 Apr 24;58(5):585. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/5/585>

164. Bhargava A, Rastogi P, Lal N, Singhal R, Khatoon S, Ali Mahdi A. Relationship between VITAMIN D and chronic periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res* [Internet]. 2019;9(2):177–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.07.001>
165. Abreu OJ, Tatakis DN, Elias-Boneta AR, López Del Valle L, Hernandez R, Pousa MS, et al. Low vitamin D status strongly associated with periodontitis in Puerto Rican adults. *BMC Oral Health* [Internet]. 2016;16(1):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12903-016-0288-7>
166. Yussif NM, Selim K. Deficient serum vitamin D level is not a risk factor for periodontitis. A cross-sectional clinical study. *J Osseointegration*. 2021;13(2):70–4.
167. Liu K, Meng H, Tang X, Xu L, Zhang L, Chen Z, et al. Elevated Plasma Calcifediol Is Associated With Aggressive Periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80(7):1114–20.
168. Andrukhov O, Andrukhova O, Hulan U, Tang Y, Bantleon H-P, Rausch-Fan X. Both 25-hydroxyvitamin-D3 and 1, 25-dihydroxyvitamin-D3 reduces inflammatory response in human periodontal ligament cells. *PLoS One*. 2014;9(2):e90301.
169. Nebel D, Svensson D, Arosenius K, Larsson E, Jönsson D, Nilsson B. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D 3 promotes osteogenic activity and downregulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*. 2015;50(5):666–73.
170. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C. Vitamin D and inflammation. *Jt Bone Spine*. 2010;77(6):552–7.
171. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):50–61.
172. Krall EA. The periodontal-systemic connection: Implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):209–13.
173. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062–72.
174. Giannobile W V, Al-Shammari KF, Sarment DP. Matrix molecules and growth factors

- as indicators of periodontal disease activity. *Periodontol 2000*. 2003;31(1):125–34.
175. Al-Shoumer KAS, Vasanthi BA, Al-Zaid MM. Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion, and markers of bone turnover. *Endocr Pract*. 2006;12(2):121–30.
 176. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome ‘X’? *Br J Nutr*. 1998;79(4):315–27.
 177. McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim A. Vitamin D: the neglected neurosteroid? *TRENDS Neurosci*. 2001;24(10):570–1.
 178. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villareal R, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1409–15.
 179. Mangano F, Mortellaro C, Mangano N, Mangano C. Is low serum vitamin D associated with early dental implant failure? A retrospective evaluation on 1625 implants placed in 822 patients. *Mediators Inflamm*. 2016;2016.
 180. Klemetti E, Kolmakow S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofac Radiol*. 1997;26(1):22–5.
 181. Leite AF, de Souza Figueiredo PT, Barra FR, de Melo NS, de Paula AP. Relationships between mandibular cortical indexes, bone mineral density, and osteoporotic fractures in Brazilian men over 60 years old. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011;112(5):648–56.
 182. Alonso MBCC, Cortes ARG, Camargo AJ, Arita ES, Haider-Neto F, Watanabe PCA. Assessment of panoramic radiomorphometric indices of the mandible in a Brazilian population. *Int Sch Res Not*. 2011;2011.
 183. Nair VV, Thomas S, Thomas J, Mathew CM. Panoramic radiographs for detecting osteopenia: A pilot study. *Clin Pract*. 2017;7(4):973.

184. Carmo JZB, Medeiros SF de. Mandibular inferior cortex erosion on dental panoramic radiograph as a sign of low BoneMineral density in postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2017;39:663–9.
185. Ustaoglu G, Bulut DG, Bayrak S. Applicability of dental panoramic radiomorphometric and fractal dimension analysis in the evaluation of antiepileptic drug-induced osteoporosis. *Int J Med Dent.* 2019;
186. Göller Bulut D, Bayrak S, Uyeturk U, Ankarali H. Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *Br J Radiol.* 2018;91(1091):20180442.
187. Zihni Korkmaz M, Yemenoğlu H, Günaçar DN, Ustaoglu G, Ateş Yildirim E. The effects of vitamin D deficiency on mandibular bone structure: a retrospective radiological study. *Oral Radiol [Internet].* 2022;39(1):67–74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11282-022-00602-5>
188. Kamber-Ćesir A, Dardagan Đonlagić A, Ajanović M, Strujić Porović S, Gavranović A, Kazazić L, et al. The Influence of Gender on the Cortical Width of the Lower Border of the Mandible and the Mandibular Cortical Index. *Acta Med Acad.* 2018;47(2):149–54.
189. Gulsahi A, Yüzügüllü B, İmirzalıoğlu P, Genç Y. Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups, gender and dental status. *Dentomaxillofacial Radiol [Internet].* 2008 Jul;37(5):288–92. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/dmfr/19491030>
190. Hastar E, Yilmaz HH, Orhan H. Evaluation of mental index, mandibular cortical index and panoramic mandibular index on dental panoramic radiographs in the elderly. *Eur J Dent.* 2011;5(01):60–7.
191. Moeintaghavi A, Hosseinizarch H, Tabassi SM. The comparison of mandibular radiomorphometric indices in panoramic radiography between patients with chronic periodontitis and healthy individuals. *J Contemp Dent Pract.* 2015;15(4):461–5.
192. Kolte RA, Kolte AP, Potey AM. Risk assessment of osteoporosis in pre-and postmenopausal periodontally healthy and chronic periodontitis women with digital

- panoramic radiographs. *J Indian Soc Periodontol*. 2017;21(6):461.
193. ALONSO MBCC, VASCONCELOS TV, LOPES LJ, WATANABE PCA, FREITAS DQ. Validation of cone-beam computed tomography as a predictor of osteoporosis using the Klemetti classification. *Braz Oral Res* [Internet]. 2016;30(1):e73.
 194. Gomes CC, de Rezende Barbosa GL, Bello RP, Bóscolo FN, De Almeida SM. A comparison of the mandibular index on panoramic and cross-sectional images from CBCT exams from osteoporosis risk group. *Osteoporos Int*. 2014;25:1885–90.
 195. Kim O, Shin M, Song I, Lim I, Yoon S, Kim O, et al. Digital panoramic radiographs are useful for diagnosis of osteoporosis in Korean postmenopausal women. *Gerodontology*. 2016;33(2):185–92.
 196. Guerra ENS, Almeida FT, Bezerra F V, Figueiredo PTDS, Silva MAG, De Luca Canto G, et al. Capability of CBCT to identify patients with low bone mineral density: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017;46(8):20160475.
 197. Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, Leidig-Bruckner G, Meyer K, Grauer A, et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):68–75.
 198. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:138–45.