



**DOĞU KARADENİZ BÖLGEĞİ'NDE YAŞAYAN KRONİK  
GİNGİVİTİS VE KRONİK PERİODONTİTİSLİ  
BİREYLERDE SERUM D VİTAMİNLERİ SEVİYESİNİN  
İL-6, TNF- $\alpha$ , CRP DÜZEYLERİ VE KLİNİK  
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Hatice YEMENOĞLU**  
**Periodontoloji Programı**

**Tez Danışmanı**  
**Yrd. Doç. Dr. Meltem ZİHNİ KORKMAZ**

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

DOĞU KARADENİZ BÖLGESİ'NDE YAŞAYAN KRONİK  
GINGİVİTİS VE KRONİK PERİODONTİTİSLİ  
BİREYLERDE SERUM D VİTAMİNLERİ SEVİYESİNİN  
IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP DÜZEYLERİ VE KLİNİK  
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Hatice YEMENOĞLU

Periodontoloji Programı  
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Meltem ZİHNİ KORKMAZ

RİZE  
2017

T.C.  
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
PERİODONTOLOJİ UZMANLIK EĞİTİM PROGRAMI


**DOĞU KARADENİZ BÖLGESİ'NDE YAŞAYAN KRONİK  
GİNGİVİTİS VE KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE  
SERUM D VİTAMİNLERİ SEVİYESİNİN IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP  
DÜZEYLERİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Hatice YEMENOĞLU

**Tez Savunma Tarihi** : 28.03.2017  
**Tez Danışmanı** : Yrd. Doç. Dr. Meltem ZİHNİ KORKMAZ  
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)  
**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Recep ORBAK  
(Atatürk Üniversitesi)  
**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Zeynep YEŞİL DUYMUŞ  
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)  
**Jüri Üyesi** : Yrd. Doç. Dr. Oğuz KÖSE  
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

**Onay**

Bu çalışma yukardaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Zeynep YEŞİL DUYMUŞ  
Fakülte Dekanı

Uzmanlık Tezi  
RİZE - 2017

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>X</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>XI</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Periodontal Hastalıklar .....	3
2.1.1. Kronik Periodontitis.....	5
2.1.2. Kronik Gingivitis .....	5
2.2. D Vitamini Fizyolojisi ve Metabolizması.....	6
2.3. D Vitamini Eksikliği.....	10
2.3.1. D Vitamini Eksikliğinin Belirlenmesi .....	11
2.3.2. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri ve Risk Faktörleri .....	12
2.4. D Vitamini Kaynakları.....	14
2.5. D vitamini ve İmmün Sistem .....	17
2.6. D Vitamininin Kemik metabolizması ve Osteoporoz Üzerine Etkisi.....	20
2.7. D Vitamini ve Periodontal Sağlık .....	23
2.7.1. İnflamasyon ve Periodontal Hastalık Üzerine Vitamin D'nin Etkisi .....	25
2.7.2. D Vitamininin Periodontal Cerrahinin Sonuçları ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri .....	27
2.8. C-Reaktif Protein (CRP) .....	28
2.9. Interlökin-6 (IL-6).....	30

2.10. Tümör Nekrozis Faktör (TNF- $\alpha$ ) .....	31
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>33</b>
3.1. Hasta Seçimi .....	33
3.2. Periodontal Değerlendirme .....	34
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme .....	35
3.3.1. Kan Örneklerinin Toplanması .....	36
3.3.2. Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizi.....	36
3.4. İstatistiksel Değerlendirme .....	36
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
4.1. Demografik Bulgular .....	38
4.2. Klinik Bulgular .....	39
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	41
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>54</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>55</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>85</b>
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>85</b>
<b>EK-2. HASTA TAKİP FORMU .....</b>	<b>86</b>
<b>EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU .....</b>	<b>87</b>
<b>EK-4. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>	<b>91</b>

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalıőmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aőamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Meltem ZİHNİ KORKMAZ'a en derin saygı ve őükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında gerçekleştirilen biyokimyasal çalışmaları titizlikle gerçekleőtiren Uzm. Dr. Medeni ARPA'ya, bu çalıőmayı **2015.53002.111.07.01 BAP** proje numarası ile destekleyen Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne, çalıőmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Oğuz KÖSE'ye, çalışma arkadaşlarıma, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen aileme teőkükür ederim.

**Hatice YEMENOĞLU**

## ÖZET

### **Doğu Karadeniz Bölgesi'nde Yaşayan Kronik Gingivitis ve Kronik Periodontitisli Bireylerde Serum D Vitaminleri Seviyesinin IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP Düzeyleri ve Klinik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** D vitamini, kemik metabolizmasını, inflamatuvar cevabı, kalsiyum-fosfat emilimini ve bağışıklık sistemini etkileyebilen bir hormondur. D vitaminin periodontal hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Çalışmamızın amacı, kronik periodontitis, kronik gingivitis ve periodontal sağlıklı bireyler arasında 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)D düzeyinin ve bunun inflamatuvar cevaba etkisinin değerlendirilmesidir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamıza, sistemik olarak sağlıklı olan 29 kronik periodontitis, 28 kronik gingivitis ve 25 periodontal sağlıklı birey dahil edildi. Katılımcılardan, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D, TNF- $\alpha$ , CRP ve IL-6 değerlerini belirlemek amacıyla kan örnekleri toplandı. Plak indeksi, gingival indeks, sondlanan cep derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataçman kaybı belirlendi.

İstatistiksel analiz için, Shapiro Wilk's, Kruskal Wallis-H testi, Mann Whitney U testi, Post-Hoc Çoklu Karşılaştırma Testi ve Wilcoxon Testi kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda, kronik periodontitis, kronik gingivitis ve sağlıklı bireyler arasında periodontal indeks değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> seviyesi, kronik periodontitisli grupta (27.24±2.49 pg/mL), kronik gingivitis (32.39±2.66 pg/mL) ve sağlıklı kontrol (33.00±2.02 pg/mL) grubuna göre düşük bulunmuştur (p<0.05). Serum 25(OH)D seviyesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

**Sonuç:** Düşük serum vitamin D değeri, periodontal hastalığın şiddetini arttıran nedenlerden biri olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Gingivitis, periodontitis, serum 1,25-hydroxyvitamin D,  
25-hydroxyvitamin D





## ABSTRACT

### **Evaluation of relationship between IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP levels and clinical parameters and serum vitamin D levels in patients with chronic gingivitis and chronic periodontitis in East Black Sea Region**

**Aim:** Vitamin D is a hormone that can effect bone metabolism, inflammatory response, calcium-phosphate absorption and the immun system. The studies have shown that vitamin D is associated with periodontal diseases.

The aim of our study was to evaluate serum levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and 25(OH)D and its effect to inflammatory response among chronic periodontitis, chronic gingivitis and periodontally healthy subjects.

**Material and Method:** 29 patients with chronic periodontitis, 28 patients with chronic gingivitis and 25 periodontally healthy subjects were included in this study. Blood samples were collected from participants to determine serum levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D, TNF- $\alpha$ , CRP and IL-6. Plaque index, gingival index, pocket depth, bleeding on probing and attachment levels were determined.

For statistical analysis, Shapiro Wilks, Kruskal Wallis-H test, Mann Whitney U test, Post-Hoc Multiple Comparison Test and Wilcoxon Test were used.

**Results:** In our study, periodontal index values were found to be statistically significant difference between chronic periodontitis, chronic gingivitis and healthy subjects. Serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels in patients with chronic periodontitis (27.24 $\pm$ 2.49 pg/mL) were lower than patients with chronic gingivitis (32.39 $\pm$ 2.66 pg/mL) and periodontally healthy subjects (33.00 $\pm$ 2.02 pg/mL, p<0.05). There was no statistically significant difference between the groups at 25(OH)D (p>0.05).

**Conclusion:** Low serum vitamin D level may be one of the reasons of increase the severity of periodontal disease.

**Key Words:** Gingivitis, periodontitis, serum 1,25-hydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CMIA</b>	: Kemilüminesan mikropartikül immünassay
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CYP2R1</b>	: Vitamin D 25-hidroksilaz
<b>CYP27A1</b>	: Sterol 27-hidroksilaz
<b>CYP27B1</b>	: 25-hidroksivitamin D 1 $\alpha$ -hidroksilaz
<b>EASIA</b>	: Enzyme amplified sensitivity immunassay
<b>Gİ</b>	: Gingival indeks
<b>hCAP-18</b>	: Human katyonik antimikrobiyal protein
<b>HIV</b>	: Human immunodeficiency virus
<b>IL-1</b>	: Interlökin-1
<b>IL-1B</b>	: Interlökin-1B
<b>IL-6</b>	: Interlökin-6
<b>IOM</b>	: Institute of Medicine
<b>IU</b>	: İnternational unit
<b>KAS</b>	: Klinik ataçman seviyesi
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MED</b>	: Minimal erytema dose
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mRNA</b>	: Mesajcı RNA
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>NHANES</b>	: The National Health and Nutrition Examination Survey
<b>nM</b>	: Nanometre
<b>nmol/L</b>	: Nanomol/litre

<b>OPG</b>	: Osteoprotegerin
<b>PGE2</b>	: Prostaglandin E2
<b>Pg/ml</b>	: Pikogram/mililitre
<b>PI</b>	: Plak indeksi
<b>pM</b>	: Pikometre
<b>RANK</b>	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B
<b>RANKL</b>	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B ligand
<b>RDA</b>	: Günlük besin alım miktarı
<b>RIA</b>	: Radyoimmun assay
<b>RXR</b>	: Retinoid X reseptör
<b>SCD</b>	: Sondlanan cep derinliği
<b>SK</b>	: Sondalamada kanama
<b>Th1</b>	: T helper 1
<b>Th2</b>	: T helper 2
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
<b>Treg</b>	: Regülatör T hücresi
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B
<b>VDR</b>	: Vitamin D reseptörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. D vitamini sentezi .....	7
Şekil 2.2. 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 'ün VDR aktivasyonu yoluyla, hedef hücrelere, fizyolojik ve farmakolojik etkileri .....	9
Şekil 2.3. D vitamini sentezi ve metabolizmasının şematik gösterimi .....	16
Şekil 2.4. Vitamin D reseptör polimorfizmi .....	24
Şekil 2.5. Akut faz yanıt .....	25



## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 2.1.</b> Vitamin D değerleri .....	11
<b>Tablo 2.2.</b> Düşük D vitamini seviyesinin risk faktörleri .....	13
<b>Tablo 2.3.</b> Vitamin D <sub>2</sub> ve D <sub>3</sub> kaynakları .....	15
<b>Tablo 4.1</b> Cinsiyete göre dağılım .....	38
<b>Tablo 4.2.</b> Tüm çalışma gruplarının yaş ortalaması .....	38
<b>Tablo 4.3.</b> Tüm grupların sondlanan cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS), sondalamada kanama (BOP), plak indeksi (PI), gingival indeks (GI) değerleri .....	39
<b>Tablo 4.4.</b> Laboratuvar bulgularının gruplara göre dağılımı.....	41
<b>Tablo 4.5.</b> Gruplar ile cinsiyet, CRP ve IL-6 durumları arasındaki ilişkiye dair Ki Kare testi sonuçları .....	42
<b>Tablo 4.6.</b> Serum D vitamini seviyelerinin klinik parametreler ve laboratuvar bulgularıyla korelasyonu.....	43

# 1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, *porphyromonas gingivalis* (*p.gingivalis*) ve diğer anaerobik gram-negatif patojenler tarafından alveol kemik kaybı ve periodontal dokuların yıkımına neden olan, gingival dokuların kronik inflamatuvar bir durumudur.<sup>1,2</sup> Bu patojenlerin dış membranlarının bir komponenti endotoksin lipopolisakkarittir (LPS). LPS miktarı arttığında, makrofajlar ve fibroblastlar, interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inflamatuvar sitokinlerini fazla üretir. Bu da, periodontal dokuların yıkımı, inflamasyon ve kemik rezorpsiyonu dahil, periodontitisin ilerlemesine yol açar.<sup>3-5</sup> Periodontal hastalıklar, multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir. Başlangıcında primer etiyolojik faktör bakteriler olmasına rağmen, pek çok çevresel ve genetik faktör, hastalığın ilerlemesinde rol oynar.<sup>6</sup>

D vitamini, kemik metabolizması ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesi, serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinin korunmasında önemli bir hormondur. Kemik gelişimi ve korunmasındaki rolü sebebi ile periodontal sağlığın devamlılığı üzerine rolü olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, D vitamininin periodontal hastalık, diş kaybı ve dişeti inflamasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmüştür.<sup>7</sup> Bu yüzden, D vitaminin yeterli serum düzeyi periodontal hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde önemli olabilir.

Periodontal hastalıkların oluşması ve gelişmesine etkisi olabileceği düşünülen etkenlerin araştırılması, bu hastalıkların patogenezi ve kontrol metotlarına yönelik bilgilerin geliştirilmesi, periodontal hastalığın tedavisi ve hastalık açısından risk altında olan hastaların tespiti için büyük önem taşımaktadır.

33° enlemin altındaki ve üstündeki bölgelerde D vitamini üretimi hemen hemen hiç olmamaktadır.<sup>8,9</sup> Türkiye de 36°-42° kuzey paralelleri arasında yer alırken, Rize ili 41° kuzey paralelinde yer alır. Bölgenin yıllık güneşlenme miktarına baktığımızda ise

Türkiye'nin güney bölgelerinde yıllık ortalama güneşlenme süresi 100.3 saat iken, Rize'de 49.4 saattir. Bu sebeplerden dolayı, Rize ilinde kışın D vitamini üretimi hemen hemen hiç yoktur ve buna bağlı olarak D vitamini eksikliği sık görülmektedir.

Bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda güneşe az maruz kalan Doğu Karadeniz Bölgesi insanlarında düşük D vitamini seviyesinin kronik gingivitis ve kronik periodontitis hastalığına yatkınlıkta rolü olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Periodontal Hastalık

Dişin destek dokusu olarak tanımlanan periodonsiyum; sement, periodontal ligament, alveol kemiği ve gingivadan oluşur. Periodonsiyumun sağlıklı işlevinin devamı, sağlıklı mikro yapının korunması ve bileşenlerinin birbirleriyle uyum içinde olması ile sağlanabilir.<sup>10</sup>

Periodontal hastalık, diş destekleyen alveol kemikte kayıp ve ataçman yıkımıyla sonuçlanan inflamatuvar bir sürecin indüklediği, tedavi edilmezse diş kaybına neden olabilen bir hastalıktır. Ağız boşluğunun en yaygın hastalıklarından olup yetişkinlerde diş kayıplarının en büyük nedenlerinden biridir.<sup>3</sup>

Gingivitis, dişetin iltihaplanmasıdır ve periodontal hastalığın hafif bir formudur. Dünya çapında yetişkinlerin %50-%90'ını etkiler.<sup>11</sup> Klinik olarak gingivitiste, kızarıklık, şişlik, kanama ve eksudasyon gibi inflamasyonun işaretleri görülür.<sup>12</sup> Gingivitisin nedeni, temel olarak dişeti kenarındaki bakteriyel plaktır.<sup>13</sup> Dişlerde ataçman kaybı gözlenmez.<sup>14</sup>

Periodontitis, artan sondlama derinliği oluşumu, dişeti çekilmesi ya da her ikisiyle birlikte periodontal ligament ve alveol kemiğinin ilerleyici yıkımıyla sonuçlanan, spesifik mikroorganizmalar ya da mikroorganizma gruplarının neden olduğu dişin destek dokularının inflamatuvar hastalığıdır. Periodontitisleri gingivitisten ayıran en önemli klinik özellik, klinik olarak gözlenebilen ataçman kaybının olmasıdır.<sup>14</sup>

Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP)'nin 1999 Yılında Yapmış Olduğu Sınıflandırma<sup>14</sup>

#### 1- Gingival Hastalıklar

-Plak ilişkili gingival hastalıklar

-Plak ilişkili olmayan gingival hastalıklar

2-Kronik Periodontitis

-Lokelize

-Generalize

3-Agresif Periodontitis

-Lokelize

-Generalize

4-Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen Periodontitis

-Hematolojik hastalıklar

-Genetik hastalıklar

-Diğerleri

5-Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

-Nekrotizan ülseratif gingivitis

-Nekrotizan ülseratif periodontitis

6-Periodonsiyum Apseleri

-Gingival apse

-Periodontal apse

-Perikoronar apse

7-Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis

-Endodontik periodontal lezyonlar

-Periodontal endodontik lezyonlar

-Kombine lezyonlar

8-Gelişimsel ya da Kazanılmış Deformite ve Durumlar

-Plak ile ilişkili gingivitis ve periodontitise neden olabilecek diş ile ilişkili

faktörler

- Diş çevresindeki mukogingival deformite ve durumlar
- Dişsiz bölgedeki mukogingival deformite ve durumlar
- Okluzal travma

### **2.1.1. Kronik Periodontitis**

Periodontitisin en yaygın formudur. Kronik periodontitis, plak ve diştaşı birikimiyle ilişkilidir. Genellikle hastalığın ilerleme oranı yavaş-ortadır, fakat daha hızlı yıkım dönemleri de gözlenebilir. Hastalığın ilerleme hızının artmasına konak-bakteri etkileşimini etkileyebilen, lokal, sistemik ya da çevresel faktörler neden olabilir.<sup>14</sup> Lokal faktörler, konak yanıtını etkileyen Diabetes Mellitus ve HIV enfeksiyonu gibi sistemik faktörler ile sigara ve stres gibi çevresel faktörler plak birikimini ve plak birikimine karşı konak cevabını etkileyebilir.<sup>14</sup> Kronik periodontitis, ataçman ve kemik kaybı görülen alan %30'dan az ise lokalize, %30'dan fazla ise generalize olarak tanımlanır. Klinik ataçman kaybı miktarı 1-2 mm ise hafif, 3-4 mm ise orta,  $\geq 5$  mm ise şiddetli kronik periodontitis olarak sınıflandırılır.<sup>14</sup>

Kronik periodontitis;

- Yetişkinlerde daha yaygındır, fakat çocuklarda da görülebilir.
- Yıkım miktarı lokal faktörlerle uyumludur.
- Birçok mikrobiyal türle ilişkilidir.
- Yavaş veya orta hızla ilerler, hızlı ilerleme dönemi de olabilir.
- Sıklıkla subgingival diştaşı bulunur.<sup>14</sup>

### **2.1.2. Kronik Gingivitis**

Gingivitis, plak birikimiyle oluşan iltihabi durumdur.<sup>15</sup> Genelde gingivitisin klinik özellikleri, dişetinde kırmızılık ve süngerimsi yapı, sondlamada kanama, dişeti konturunda değişiklikler, diş yüzeyinde diştaşı veya plak varlığıdır. Alveol kemikte ise radyografik bulgu yoktur.<sup>16</sup> Gingivitisli diş eti dokusunun histolojik incelenmesinde

ülser epitel gözlenir. İnflamatuvar mediatörlerin varlığı, koruyucu bariyer olarak epitel fonksiyonunu olumsuz etkiler. Bu ülsere epitelin tamiri, epitel hücrelerinin proliferatif ya da rejeneratif aktivitesine bağlıdır.<sup>16</sup>

Lokalize gingivitis, bir diş ya da diş grubununun dişetini etkilerken, generalize gingivitis, tüm ağız içerir.<sup>16</sup>

Gingivitisin oluşumunda; 3 aşama bulunur; başlangıç, erken ve yerleşmiş lezyon, ileri lezyon olarak adlandırılan periodontitis.<sup>17</sup>

Başlangıç lezyonu; gingival inflamasyonun ilk belirtileri, kan akımında artış ve kapiller dilatasyonun artışı gibi vasküler değişikliklerin oluşmasıdır. Bu ilk inflamatuvar değişiklikler, lökositlerin mikrobiyal aktivasyona cevabı ve endotel hücrelerinin uyarılması sonucu oluşur. Klinik olarak, bakteri plağına dişetin bu ilk cevabı açık değildir.<sup>17</sup>

Erken lezyon, plak akumulasyonunun başlangıcından yaklaşık 1 hafta sonra, başlangıç lezyonundan gelişir. Başlangıç lezyonuyla erken lezyonu ayıran kesin bir çizgi yoktur. Klinik olarak eritem oluşumunun nedeni, kapiller proliferasyonda ve kapiller ağların oluşumundaki artıştır.<sup>17</sup>

Yerleşmiş lezyonda, kan damarları genişlemiş, venöz dolaşım bozulmuş ve kan akımı yavaşlamıştır. Bunun sonucunda dişetinde lokal anoksi oluşur.<sup>17</sup> Bu nedenle, dişeti mavimsi bir renk alır.<sup>17</sup> Ayrıca eritrositlerin bağ dokusuna çıkışı ve hemoglobin yıkımı kronik iltihabi gingivitisin koyu renk olarak yansımaya neden olur.<sup>17</sup>

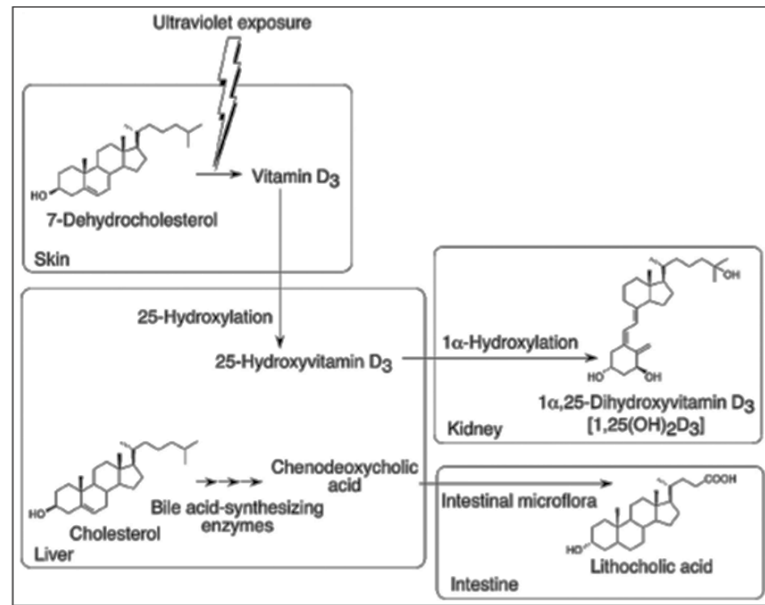
İlerlemiş lezyon, lezyonun alveol kemiğine ilerlemesiyle karakterizedir ve ‘‘periodontal yıkım fazı’’ olarak da bilinir.<sup>17</sup>

## **2.2. D Vitamini Fizyolojisi ve Metabolizması**

D Vitamini, hem diyetle vücuda alınan (D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub>) ve hem de güneş ışığının ultraviyole radyasyonuna maruz kaldıktan sonra kişinin kendi derisi tarafından üretilen

(D<sub>3</sub>) konak kaynaklı bir moleküldür.<sup>18, 19</sup> D vitamininin iki formu vardır: Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol). Vitamin D<sub>2</sub>, bitkilerde bulunur, ergosterolün UVB-290-315 nm ışınlanmasının ürünüdür ve takviye edilmiş besinlerle ya da ek olarak tüketilebilir.<sup>20</sup> Vitamin D<sub>3</sub>, insan epidermisinde, 7-dehidrokolesterolün UVB radyasyonuna maruz kalmasından sonra üretilir. Balık yağı ve vitamin takviyeli yiyeceklerle de tüketilebilir veya ek olarak alınabilir (Şekil 2.1).<sup>20, 21</sup> Vitamin D karaciğerde vitamin D'nin dolaşımdaki major metaboliti olan 25(OH)D'ye dönüştürülür.<sup>20</sup>

Vitamin D'nin her iki formu da karaciğerde metabolize edilir ve vücudun D vitamini depolarının miktarının en iyi göstergesi olan 25-hidroksivitamin D'ye dönüştürülür. 25(OH)D, vitamin D'nin en aktif formu olan 1,25-hidroksivitamin D'den daha az biyolojik fonksiyona sahiptir.<sup>18, 19</sup> 25(OH)D böbreklerde kemik metabolizması, kan basıncı ve insülin sekresyonu gibi endokrin fonksiyonlar için önemli olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüştürülür. Ekstrarenal üretilen 1,25(OH)<sub>2</sub>D ise hücre proliferasyonu inhibisyonu, hücre farklılaşması ve bağışıklık düzenlenmesini içeren otokrin ve parakrin fonksiyonlarda kullanılır.<sup>18, 22</sup>



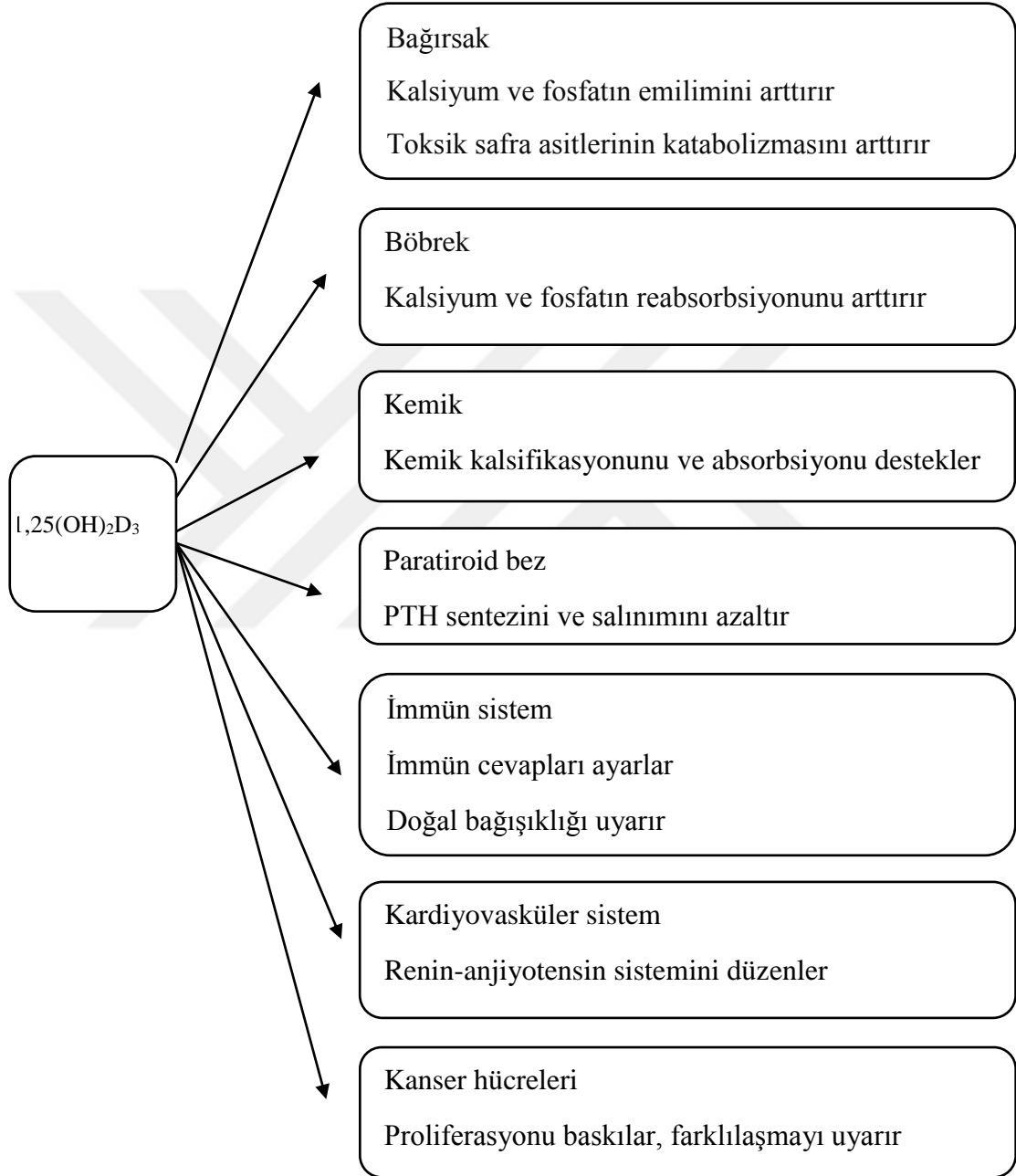
Şekil 2. 1: D vitamini sentezi<sup>20</sup>

D vitamini, hücre sel büyüme ve farklılaşma, bağışıklık, kardiyovasküler fonksiyon, kemik ve kalsiyum metabolizmasını içeren çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar.<sup>23-25</sup> D vitamini, standart kolesterol yapısının B halkasının kopmasıyla ve kolesterolden sentezlenen ara metabolit olan 7-dehidrokolesterol'den sentezlenen ya da diyetten kaynaklanan bir sekosteroiddir.<sup>23, 26</sup> Güneş ışınına maruz kalan derideki ultraviyole radyasyon, sekosteroid vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) üretmek için 7-dehidrokolesterolün fotokimyasal reaksiyonunu tetikler (Şekil 2.1). Vitamin D<sub>3</sub>, hepatik vitamin D<sub>3</sub>-hidroksilaz, sterol 27-hidroksilaz (CYP27A1) ve vitamin D 25-hidroksilaz (CYP2R1) tarafından 25.pozisyonda hidroksile edilir.<sup>23, 27</sup> 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> ayrıca, 25-hidroksivitamin D 1 $\alpha$ -hidroksilaz (CYP27B1) tarafından 1 $\alpha$ -pozisyonunda hidroksile edilir. Bu reaksiyon sıkı bir şekilde düzenlenir ve böbreklerde, aktif metabolit olan 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol yada kalsitriol] meydana gelir.<sup>23</sup> Diyetle alınan vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve vitamin D<sub>3</sub> aynı aktivasyon süreciyle karaciğerde 25-hidroksilasyon içeren ve sonrasında böbrekte 1 $\alpha$ -hidroksilasyonla aktif metabolitler olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>'ye dönüşür.<sup>23, 26</sup>

Bu moleküller, bağırsak, kemik, böbrek ve paratiroid bezler gibi kalsiyum homeostazının hedef organlarında yüksek derecede eksprese edilen, nükleer reseptör olan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır.<sup>28</sup> Son epidemiyolojik bilgiler ve VDR'si çalışmayan fareler kullanılarak yapılan hayvan çalışmaları, kalsiyum ve kemik hastalıklarının yanısıra kanser, enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıkları önlemede vitamin D'nin rolünü kanıtlar niteliktedir (Şekil 2.2).<sup>24, 25, 29, 30</sup>

VDR bağlı 1,25(OH)<sub>2</sub>D retinoik asit x reseptörüne bağlanıp, gen fonksiyonunu değiştiren ve protein sentezini indükleyen nükleer transkripsiyon faktörü olarak görev yapar.<sup>21</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D, doğrudan ya da dolaylı olarak, böbrekte renin üretimi, pankreasta

insülin üretimi, lenfositlerden sitokin salınımı, makrofajlarda katelisin üretimi, kardiyomiyositler ve vasküler düz kas hücrelerinin her ikisinin çoğalması ve büyümesini de içeren 200'den fazla geni düzenler.<sup>21</sup>



**Şekil 2.2:** 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün VDR aktivasyonu yoluyla, hedef hücelere, fizyolojik ve farmakolojik etkileri<sup>20</sup>

VDR'ler, nükleer reseptör süper ailesine üyedir.<sup>31</sup> Ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörü gibi görev yapar. Ligand ile bağlanması sonucunda, VDR'de yapısal değişiklik meydana gelir ve retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimer oluşturur.<sup>32</sup>

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün biyolojik etkilerinin büyük bir kısmı, yüksek afiniteli VDR varlığını gerektirir. Vitamin D, hücrel reseptörlerine bağlandıktan sonra, bu biyolojik etkilere aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını regüle eder.<sup>31</sup> VDR'nin 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bağımlı olan ve olmayan etkileri olduğu gibi, aktif vitamin D'nin de VDR bağımlı ve bağımsız etkileri olduğu bilinmektedir.<sup>22</sup> VDR, antijen sunucu hücreler tarafından (makrofajlar ve dentritik hücreler) yapısal olarak sergilenirken, lenfositlerde aktivasyondan sonra sergilenir.<sup>32</sup>

### **2.3. D Vitamini Eksikliği**

İdeal 25(OH)D değerine ilişkin fikir birliği yoktur.<sup>33</sup> Genellikle, 25(OH)D değeri <20 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 25(OH)D değeri 21-29 ng/mL ise D vitamini yetersizliği olarak kabul edilir (Tablo 2.1). D vitamini eksikliği ya da yetersizliği, dünya çapında 1 milyar insanı içeren yaygın bir hastalık olarak kabul edilir.<sup>20</sup>

Yapılan bir çalışmada 12 yaş üstü bireylerin %70'ten fazlasında serum 25(OH)D değeri <32 ng/mL olarak bulunmuştur. Genellikle, 25(OH)D eksikliği yetersiz beslenme ya da yetersiz güneşlenmeden kaynaklanır. D vitamini eksikliği prevalansı, kadınlarda, yaşlılarda, etnik azınlıklarda ve güneşin daha az olduğu kuzey bölgelerde daha fazla görülür.<sup>20</sup>



**Tablo 2.1:** Vitamin D değerleri<sup>20</sup>

Serum 25-Hydroxyvitamin D (ng/ml)	Vitamin D durumu
≤10	Şiddetli eksiklik
10-20	Eksiklik
21-29	Yetersizlik
≥30	Yeterli
>150	Toksisite

### 2.3.1. D Vitamini Eksikliğinin Belirlenmesi

25(OH)D'nin kandaki seviyesi, D vitamini düzeyini belirlemek için en iyi yöntemdir. D vitaminin dolaşımdaki ana formu 25(OH)D'dir ve yarı ömrü 2-3 haftadır. Kandaki 25(OH)D miktarı, hem oral yolla hem de güneş ışığıyla alınan toplam D vitamini miktarını gösterir.<sup>21</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D biyolojik olarak aktif form olmasına rağmen D vitamini durumu hakkında bilgi vermez. Çünkü yarı ömrü 4-6 saattir ve dolaşımdaki seviyesi 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür. Ayrıca, D vitamini eksik olan yetişkinlerde ve çocuklarda bile, genellikle PTH salınımına bağlı olarak, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> seviyeleri normal ya da yüksektir.<sup>21, 34</sup> Son zamanlarda, Institute of Medicine (IOM) ve Endocrine Society, vitamin D için ayrı rehberler yayınlayarak<sup>8, 35</sup> D vitamini alımı için günlük besin alım miktarı (RDAs) önermiştir.

IOM tarafından rehberler daha sonra yeniden incelenmiş ve D vitamini için günlük gereksinimlerin genellikle toplumun çoğu tarafından karşılandığı ve 20 ng/mL olan yeterli seviyesine ulaşmak için uygun olduğu vurgulanmıştır.<sup>36</sup> Ayrıca, IOM sadece kemik sağlığına (kalsiyum emilimi, kemik mineral yoğunluğu ve osteomalazi/rikets) odaklanmış ve popülasyon düzeyinde faydalı etkiler için serum 25(OH)D konsantrasyonunun 20 ng/mL'den daha yüksek olması gerektiğine dair bir kanıt bulamamıştır. Ancak, US Endocrine Society, az sayıdaki olumsuz çalışma ve önerilen dozlarda D vitamini desteğinin toksik potansiyeli olmaması ve D vitaminin

iskelet ve iskelet dışı etkileri üzerine mevcut kanıtları göz önüne alarak, D vitamini yetersizliğine bağlı gelişen risklerden kaçınmak için 30 ng/mL serum 25(OH)D düzeyine ulaşılmasını önermiştir.<sup>37, 38</sup> Bu nedenle Endocrine Society, çocuklarda ve yetişkinlerde 25(OH)D seviyesini, D vitamini eksikliği için  $\leq 20$  ng/mL, vitamin D yetersizliği için 21-29 ng/mL ve yeterli vitamin D seviyesi için ise  $\geq 30$  ng/mL olarak belirlemiştir.<sup>35</sup> Ayrıca, 25(OH)D seviyesinin 40-60 ng/mL arası ideal ve 100 ng/mL'ye kadar güvenli olduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup>

### **2.3.2. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri ve Risk Faktörleri**

D vitamini eksikliği için risk altında bulunanlar, hamile kadınlar, çocuklar, yaşlı insanlar, bakım evlerinde yaşayanlar ve batılı olmayan göçmenlerdir.<sup>21, 39</sup> Çocuk ve yetişkinler için D vitamini başlıca kaynağı güneş ışığına maruz kalmaktır.<sup>21, 35</sup> Örneğin; geleneksel yaşam tarzlarıyla Tanzanya'daki (Doğu Afrika) Maasai ve Hadzabe kabileleri'nde, yüksek dozda tropikal güneş ışığına bağlı olarak D vitamini eksikliği görülmemektedir.<sup>40</sup>

D vitamini derideki üretimini birçok faktör etkiler. 30 faktörlü bir güneş kremi, deride D vitamini üretimini %99'dan %95'e kadar azaltır. Artmış melanin pigmenti nedeniyle doğal güneş kremi koruyuculuğuna sahip olan insanlar, beyaz bireylerle karşılaştırıldığında, derilerinde D vitamini üretiminde %90 daha az verim olur.<sup>41</sup> Buna ek olarak, artmış ozon ve nitrojen dioksit değerleri (her ikisi de çeşitli sağlık sonuçlarını riske attığı bilinen) ile hava kirliliği, UVB radyasyonu emer. Bu durum hipovitaminöz için sıkça ihmal edilen bir risk faktörüdür.<sup>35, 42, 43</sup> D vitamini eksikliği için önemli risk faktörleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

**Tablo: 2.2.** Düşük D vitamini seviyesinin risk faktörleri<sup>44</sup>

<b>Güneşe yetersiz maruz kalma</b>	Kapalı alan Kapalı giyinenler Güneşten aşırı korunma (gölge, güneş kremi) Hava kirliliği Cam yoluyla maruz kalma
<b>Fizyolojik faktörler</b>	Koyu tenli olma Malabsorbsiyon Obezite Karaciğer/Böbrek hastalığı Emzirme Hamilelik Yaşlanma
<b>Düşük ortam UVR değeri</b>	Yüksek enlemler Kış mevsimi UVR'nin pik saatleri dışı (10am-3pm)
<b>Düşük D vitamini alımı</b>	Düşük D vitamini takviyesi Laktoz intoleransı Sosyoekonomik durum Takviye edilmiş besinler olmadan düşük D vitamini diyeti
<b>İlaçlar</b>	Antikonvülzan ilaçlar, Rifampin, Antiretroviral tedavi, Glukokortikoidler

D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin prevalansı, mevsimsel değişikliklerden ve enlemden etkilenir.<sup>44</sup> Prevalans, kış sonu/ilkbaharda artar ve yazın azalır.<sup>45</sup> D vitamini seviyesi üzerine eğitimin etkisinin araştırıldığı bir çalışma sonucunda, eğitim düzeyi düşük kadınların, eğitim düzeyi yüksek kadınlarla karşılaştırıldığında daha düşük 25(OH)D seviyesine sahip olduğu ve en düşük 25(OH)D seviyesine sahip kadınların bebeklerinin düşük doğum ağırlığı riski taşıdığını ifade etmişlerdir.<sup>46</sup>

Özellikle yaşlı populasyon, düşük 25(OH)D seviyesi ile ilişkili olarak klinik komplikasyonlar için risktedir. Artan yaş ile, giyim ve daha az açık hava etkinliği gibi yaşam tarzı faktörlerinden dolayı güneş maruziyeti genellikle azalır. Diyet ile daha az doğal D vitamini alınabilir. Ancak en önemlisi, güneş UVB radyasyonuna maruz kaldıktan sonra, prekursoru 7-DHC'nin azalmış miktarı ile derideki atrofik değişikliklerden dolayı D vitamininin derideki üretimi yaş ile azalır.<sup>47, 48</sup> 8-18 yaşındaki bireylerin derilerinde previtamin D3 üretim miktarının, 77-82 yaşındaki bireylerin derilerinde üretim miktarı ile karşılaştırılması, previtamin D3 üretimi için derinin kapasitesi, yaşlanmayla 2 kattan daha fazla azalmasıyla ilişkilidir.<sup>48</sup>

#### **2.4. D Vitamini Kaynakları**

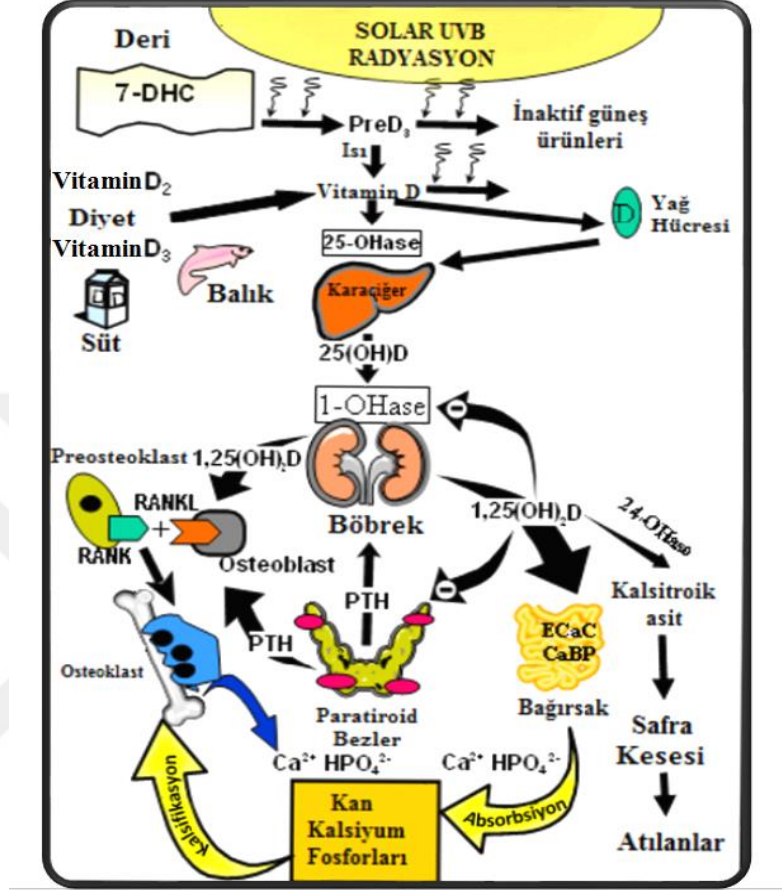
D vitaminin başlıca kaynakları, güneş ışığı, ek D vitaminleri ve diyettir (Tablo 2.3.).<sup>21</sup>

**Tablo 2.3 Vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> kaynakları<sup>21</sup>**

<b>Vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> Kaynakları</b>	
<b>Kaynak</b>	<b>Vitamin D içeriği</b>
<b>Doğal Kaynaklar</b>	
Somon	
Taze, yabani	Yaklaşık 600-1000 IU vitamin D <sub>3</sub>
Taze, çiftlik	Yaklaşık 100-250 IU vitamin D <sub>3</sub> ya da D <sub>2</sub>
Konserve	
Sardalya, konserve	Yaklaşık 300 IU vitamin D <sub>3</sub>
Orkinos, konserve	Yaklaşık 250 IU vitamin D <sub>3</sub>
Ton balığı, konserve	Yaklaşık 230 IU vitamin D <sub>3</sub>
Morina karaciğeri yağı	Yaklaşık 400-1000 IU vitamin D <sub>3</sub>
Shiitake mantarları	
Taze	Yaklaşık 100 IU vitamin D <sub>2</sub>
Güneşte kurutulmuş	Yaklaşık 1600 IU vitamin D <sub>2</sub>
Yumurta sarısı	Yaklaşık 20 IU vitamin D <sub>3</sub> ya da D <sub>2</sub>
Güneş ışığına, UVB radyasyona maruz kalma	Yaklaşık 3000 IU vitamin D <sub>3</sub>
<b>Takviye Edilmiş Besinler</b>	
Süt	
Portakal suyu	Yaklaşık 100 IU/8 oz vitamin D <sub>3</sub>
Bebek formülleri	Yaklaşık 100 IU/8 oz vitamin D <sub>3</sub>
Yoğurtlar	Yaklaşık 100 IU/8 oz vitamin D <sub>3</sub>
Tereyağı	Yaklaşık 50 IU/3.5 oz, genellikle vitamin D <sub>3</sub>
Margarin	Yaklaşık 430 IU/3.5 oz, genellikle vitamin D <sub>3</sub>
Peynirler	Yaklaşık 100 IU/3 oz, genellikle vitamin D <sub>3</sub>
Kahvaltılık tahıllar	Yaklaşık 100 IU/porsiyon, genellikle vitamin D <sub>3</sub>
<b>Ekler</b>	
Reçete ile alınabilenler	
Vitamin D <sub>2</sub> (ergokalsiferol)	50000 IU/kapsül
Drisdol (vitamin D <sub>2</sub> ) likitleri	8000 IU/ml
Reçetesiz alınanlar	
Multivitaminler	400 IU vitamin D, D <sub>2</sub> ya da D <sub>3</sub>
Vitamin D <sub>2</sub>	400,800,1000 ve 2000 IU

Güneşteki UVB radyasyonuna insan derisinin maruz kalması (dalga boyu: 290-315 nm) deride previtamin D<sub>3</sub>'ün 7-dehidrokolesterole dönüşmesine yol açar.<sup>49</sup>

Previtamin D<sub>3</sub>, daha sonra, ısı ve hücre membranına bağımlı tepkimelerle hızla vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol)'e dönüştürülür (Şekil 2.3.).<sup>21, 50, 51</sup>



Şekil 2.3. D vitamini sentezi ve metabolizmasının şematik gösterimi<sup>49</sup>

Deride vitamin D'nin üretim miktarı güneşin geliş açısına bağlı olarak, mevsim, enlem ve günün saatine göre değişir. Vitamin D üretimi, güneş zirvedeyken en yüksektir ve açı azaldığında vitamin D üretimi azalır.<sup>52</sup> Tüm vücudun 1 MED (minimal erytema dose) ile güneş ışığına maruz kalması, oral yoldan 10.000-25.000 IU vitamin D<sub>2</sub> alımına eşdeğer olur.<sup>8, 53</sup> Fakat, kuzey ve güneyde ~33 derece enlemin aşağısı ve yukarısındaki bölgelerde kışın çoğu zaman güneşe maruz kalma, deride vitamin D<sub>3</sub>'ün üretimine yol açmaz.<sup>8, 9</sup> Deri pigmentasyonunda artış, yaşlanma (özellikle >65 yaş) ve güneş kremi kullanımı, kutanöz D vitamini üretimini olumsuz etkiler.<sup>52</sup>

D vitamininden zengin besinlerin sayısı oldukça sınırlıdır. Bunların arasında, somon, sardalya, tuna gibi bazı yağlı balıklar, morina gibi balıkların karaciğer yağları ve güneş gören mantarlar bulunmaktadır (Tablo 2.3.).<sup>30</sup> Mantarların içerisindeki vitamin D<sub>2</sub>'nin miktarını arttırmak için, mantarlar üreticiler tarafından UV radyasyon ile ışınlanmaktadır.<sup>54, 55</sup>

1930'larda süt, soda, ekmek ve bira gibi bazı gıdalara D vitamini takviyesi popülerdi.<sup>56</sup> Fakat, Büyük Britanya'da<sup>57</sup> 1950'lerde, bebeklerde vitamin D zehirlenmesi olduğu düşünülen birkaç vakadan sonra, Avrupa'da sadece margarinler için sınırlı ölçüde vitamin D takviyesine izin verilmiştir.<sup>58, 59</sup> Birçok yetişkin tarafından süt tüketimini sınırlayan laktoz intoleransının nispeten yüksek prevalansı nedeniyle, ABD'de 2003 yılında halkın vitamin D alım miktarını arttırmak için yeni bir yaklaşım olarak portakal suyuna D vitamini eklendi ve D vitamininin oral yoldan alınmasının etkili olduğu ispatlandı.<sup>56, 60</sup> Ayrıca margarin, yoğurt, bebek maması, tereyağı, peynir ve kahvaltılık tahıllar gibi besinlere D vitamini eklenmiştir.<sup>21</sup>

Birçok ülkede vitamin D<sub>2</sub> ve vitamin D<sub>3</sub>, reçetesiz olarak alınabilmesine karşın; ABD'de, vitamin D<sub>2</sub>, reçeteli ilaç olarak satılmaktadır.<sup>21, 52</sup> Vitamin D seviyesinin korunmasında, vitamin D<sub>2</sub>'nin vitamin D<sub>3</sub> kadar etkili olmadığı yönünde tartışma olsa da<sup>61-67</sup>, bazı çalışmalarda çocuklarda ve yetişkinlerde eşit derecede etkili oldukları gösterilmiştir (Tablo 2.3).<sup>60, 68-71</sup>

## **2.5. D Vitamini ve İmmün Sistem**

D vitamini ve aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların düzenlenmesindeki etkileri, ilk olarak 25 yıl önce yapılan in vitro çalışmalardaki 3 önemli keşifle değerlendirilmeye başlanmıştır. Bunlar:

- 1) İnsanlarda aktif inflamatuvar hücrelerde VDR'nin varlığı,
- 2) Aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği,

3) Sarkoidoz ve Tüberküloz gibi hastalıklarda aktive olan makrofajların 1- $\alpha$  hidroksilaz ekspresyonu ile aktif D vitamini üretme kabiliyetidir.<sup>72</sup>

Vitamin D, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır.<sup>73</sup> Doğal immünite, invaziv patojenlere verilen ilk immün yanıttır. Polimorf nüveli lökositler, monosit ve makrofajlar kadar, epidermis, akciğer ve bağırsak gibi organlarda bulunan TLR (toll-like reseptör)'lerin aktivasyonu ile fonksiyon görür. TLR'lerin transmembran patojen tanıma özelliğinin patojen tarafından uyarılması konakta doğal immüniteyi uyarır. Böylece, anti-mikrobiyal peptitler (defensin, katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır. Onlar da mikroorganizmaların ölümüne neden olur. Aktif D vitamini, epiteloid ve myeloid hücrelerde antimikrobiyal peptitlerin üretilmesini uyarır.<sup>72</sup> Tüberküloz gibi bazı enfeksiyonlara D vitamini eksikliği de eşlik eder. Aktif D vitamini, monositlerin mikobakterileri öldürme yeteneğini güçlendirir. Aktif D vitamininin, antimikrobiyal peptid katelisidin üretimini arttırdığı da rapor edilmiştir.<sup>72, 74, 75</sup>

Kazanılmış immün yanıt; makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositlerin, sitokin ve immüno globülinler üreterek egzogen ajanlara karşı savaşması ile fonksiyon görür. D vitamini, kazanılmış immün yanıtta inhibtör etki gösterir. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre, iki farklı tip hücreye ayrılır: Th1 (inflamatuvar T-hücreleri) ve Th2 (anti-inflamatuvar T-hücreleri).<sup>9, 72, 76-78</sup> Th1 hücreler; pro-inflamatuvar sitokinler, IFN-gamma, IL-2 ve TNF- $\alpha$  üretirler ve kuvvetli hücresel immün yanıtta sorumludurlar (otoimmünite). Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinler, IL-4 ve IL-5'i üretirler ve antikor kaynaklı immün yanıtta sorumludur. Bu iki hücre arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde olduğunu gösterir.<sup>75</sup>



Yapılan bazı çalışmalarda D vitamininin, T helper (Th) 2 hücrelerini uyararak anti-inflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta) arttırırken, Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı rapor edilmiştir.<sup>73</sup> Ayrıca aktif D vitamini B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını önler ve dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder.<sup>79</sup> Th1 ve Th2 hücrelerinin yanı sıra CD4 T hücreleri de regülatuar (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilmektedir. Treg hücreleri, self toleransın devamlılığını sağlar. Aktif D vitamini CD4 T hücrelerinin Treg hücrelerine dönüşümünü arttırır.<sup>73</sup> D vitamini eksikliği olduğu zaman, Treg hücrelerinin sayısı ve aktivitesi azalır, otoimmün hastalıkların gelişimi hızlanır.<sup>80</sup> İnflamatuar artrit, diabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve deneysel alerjik ensefalit'i kapsayan birçok deneysel modelde, aktif D vitamini uygulanması bu hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisini sağlamıştır.<sup>81, 82</sup> Vitamin D eksikliği olan ve/veya güneş ışığının az olduğu yerlerde yaşayan kişilerde, tip 1 diabet, multipl skleroz ve crohn hastalığı dahil birçok otoimmün hastalıkta artış olduğu ileri sürülmüştür.<sup>83</sup> Başka bir çalışmada yaşamın ilk yılı 2000 IU/gün vitamin D alan infantlarda tip 1 diabet insidansının % 80 azaldığı rapor edilmiştir.<sup>84</sup> Anti-inflamatuar etkileri nedeniyle D vitamini, astım ve artrit dahil birçok kronik hastalık için yardımcı tedavi olarak düşünülmüştür.<sup>85, 86</sup>

D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü Th1 yanıtına bağlı olarak immün yanıt bozulur, lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyona yatkınlık artar.<sup>75</sup> Kazanılmış immün cevabın D vitamini tarafından baskılanması enfeksiyona verilecek cevabın azalmasına da yol açabilmektedir.<sup>87</sup>

D vitamininin immünomodülatör etkileri, otoimmün hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon modellerinde, doku reddini önlemek için kullanılmasını gündeme getirmiş ve çoğu deney modelinde de etkinliği kanıtlanmıştır.<sup>31</sup>

## 2.6. D Vitamini'nin Kemik Metabolizması ve Osteoporoz Üzerine Etkisi

Böbrek, kemik, paratiroid bez ve bağırsak arasındaki etkileşimlerin önemli bir komponenti olarak vitamin D, iskelet ve kan mineral dengesini düzenlemeye yardımcı olur.<sup>88</sup> D vitamini uygun ekstraselüler kalsiyum seviyesinin idamesindeki rolü vasıtasıyla da iskeletsel bütünlüğün korunmasında gereklidir. Ultraviyole ışığa maruz kalma ile karaciğer ve böbrekteki modifikasyonu yolu ile deride oluştuktan sonra, D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>89</sup> dolaşıma salınır ve plazmada, kendisini hedef organ ve dokulara taşıyan taşıyıcı proteinlere bağlanır.<sup>90</sup> D vitamini daha sonra, steroid Vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak onun etkilerine aracılık eder. D vitaminin bağlanması, hedef genlerin transkripsiyon faktörü olarak rol oynayan VDR'yi aktive eder.<sup>91-93</sup>

D vitamini, kalsiyum ve fosfatın ince bağırsakta emilimini artırır. D vitamini yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 civarındayken D vitamininin etkisi ile bu değer %30-80'e çıkar.<sup>94</sup> Bağırsak epitel hücrelerinde, VDR'nin aktivasyonu ve bağlanması yoluyla, D vitamini kalsiyum alınımını uyarır. Bunu da, epitelyal kalsiyum kanallarının, sitozolik kalsiyum bağlayıcı proteinin ve kalsiyumu kan dolaşımına ulaştıran plazma membran proteinlerinin ekspresyonunun upregulasyonu yoluyla sağlar.<sup>95</sup> D vitamini, kalsiyum ve fosfatın her ikisinin de bağırsaklardan alınımını arttırarak kemik mineralizasyonu için en uygun koşulların oluşturulmasına yardım eder ve bu da mineralize iskeletin korunması ve geliştirilmesi için gereklidir.<sup>88,96</sup>

RANKL ve RANKL antagonisti (osteoprotegerin ya da OPG) dahil birçok molekül, aktive edilmiş CD4+T lenfosit gibi hücreler ve osteoblastlar tarafından üretilir ve kemik remodelinginde önemli regülatörlerdir.<sup>97-101</sup> Buna ek olarak, osteoblastlar, CD4+T lenfositler ve diğer hücreler (dişeti fibroblastları ve epitelyal hücreler dahil), RANKL üretimini indükleyen ve osteoklast oluşumunu teşvik eden interlökin (IL)-6'yı

salgılarları.<sup>99</sup> Osteoklast progenitör hücreleri üzerinde, RANKL-RANK bağlanması, matür osteoklastların içinde onların ayırt edilmesine neden olur. OPG, RANK-RANKL etkileşimini ve osteoklast progenitör hücrelerinin olgunlaşmasını engelleyerek, RANKL için çözülebilir bir reseptör olarak rol oynar. Osteoklast prekürsör (öncü) mikroçevresinde OPG-RANKL relatif (göreceli) oranı, matur osteoklast oluşumunu belirleyebilir.<sup>102</sup>

RANKL geninin promoteri, vitamin D ve glukokortikoid yanıt elemanlarını içerir ve çalışmalar, vitamin D-VDR kompleksinin, osteoblast ve kemik iliği kaynaklı stromal hücrelerde RANKL ekspresyonunu uyardığını göstermiştir.<sup>97, 103, 104</sup> Vitamin D, OPG'yi down-regule edebilir. D vitamininin neden olduğu artmış RANKL ekspresyonu ve azalmış OPG ekspresyonunun bu durumu, osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonu lehine olur bu da kemik rezorpsiyonunu artırır.<sup>103-106</sup> Ancak, düşük vitamin D değeri, dolaylı olarak kemik rezorpsiyonunu uyaran ve kan kalsiyum değerini arttırabilen paratiroid hormonun dolaşımdaki değerlerini arttırabilir.<sup>107</sup> Paratiroid hormon osteoblastlara bağlanabilir ve osteoklastik aktiviteyi artırır. Fakat, Hofbauer ve ark.<sup>108</sup> OPG üzerine vitamin D'nin uyarıcı etkisini bildirirken, Kondo ve ark.<sup>105</sup> D vitamininin başlangıçta OPG'yi baskıladığını, uzun süreli vitamin D'ye maruz kalmanın ise OPG ekspresyonunda iyileşmeye yol açtığını rapor etmiştir. Bu da, D vitamininin katabolik etkilerinin geçici olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, D vitamininin, osteopontin ve alkalın fosfatın uyarılması dahil, in vitro olarak osteoblastlarda ve osteoporozlu deneysel rat modellerinde anabolik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>109</sup>

<sup>110</sup> Bu yüzden, D vitamini kemik rezorpsiyonunu uyarıyor gibi davranmakla birlikte uzun süreli maruz kalma sonrası, osteoblast fenotipiyle ilişkili çeşitli genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek farklılaşma ve osteoblast çoğalmasını kolaylaştırabilir.<sup>105, 111, 112</sup>

D vitamini, ayrıca inflamasyon üzerindeki rolüyle kemik metabolizmasını etkileyebilir. Çeşitli çalışmalar tarafından, D vitamininin, kemik kaybı ile sonuçlanabilen kronik inflamasyon durumunda, anti-inflamatuar rol oynayarak kemik seviyesi üzerine pozitif etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür.<sup>113</sup> Örneğin, D vitamini, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi inflammatuar sitokinlerin üretimini azaltır.<sup>114</sup>

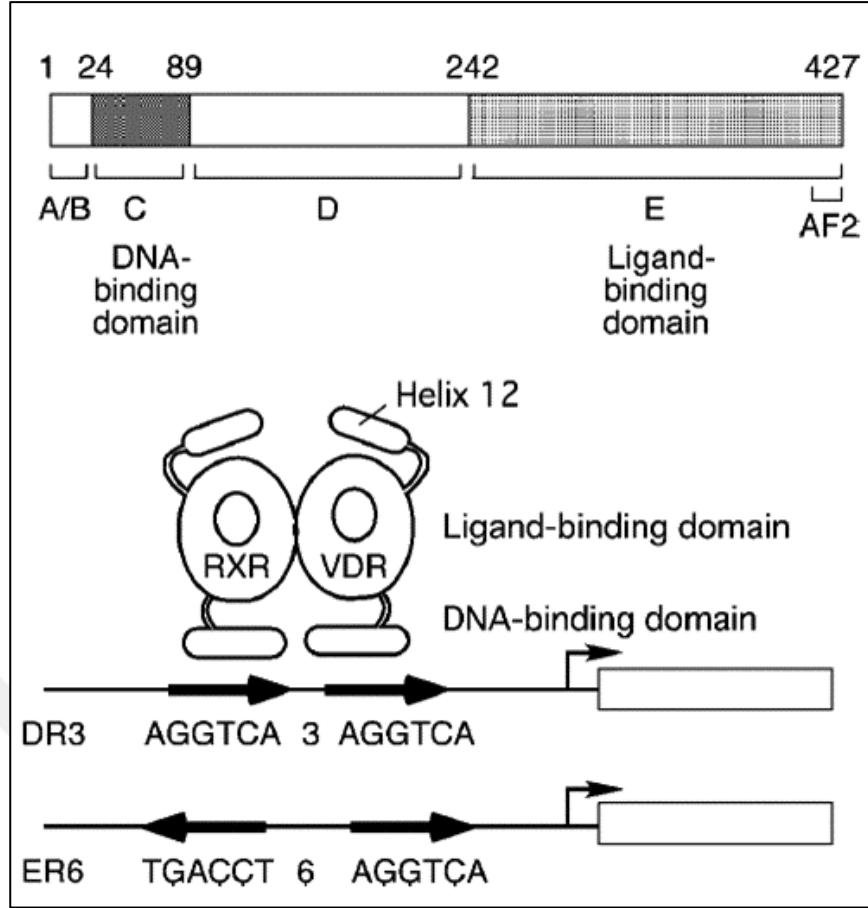
D vitamini, ayrıca periferel kan mononükleer hücrelerindeki IL-17'nin üretimini ve IL-4'ün artmış üretimini azaltır.<sup>115</sup> IL-17, IL-6'nın ve nötrofil attractant IL-8'in üretimini artırır ve periodontitis dahil pekçok inflammatuar hastalıkla ilişkili olabilir.<sup>116</sup> IL-4 önemli bir anti-inflamatuardır ve kemik promoting (destekleyici) aktiviteye sahiptir.<sup>115, 117</sup> Ek olarak, D vitamini siklooksijenaz-2 üretiminin sınırlandırılması ve proinflammatuar moleküllerin ekspresyonunun majör bir düzenleyicisi olan nuclear faktör kappaB'nin (NF- $\kappa$ B) aktivasyonu ile müdahale ederek tümör hücrelerinde prostoglandin seviyesini azaltır.<sup>85</sup> D vitamini ayrıca proinflammatuar aktivitelere de sahip olabilir. Bazı çalışmalar, azalmış serum D vitamini, artmış RANKL ekspresyonu ve osteoklastogenezisi uyaran proinflammatuar sitokinler (IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>118</sup> D vitamini ve kalsiyumun kronik olarak yetersiz miktarda alınması, negatif kalsiyum dengesine, bozulmuş kemik mineralizasyonuna ve kemik kaybına yol açar.<sup>119</sup> Çocuklarda, D vitamini eksikliği raşitizme (uzun kemiklerde deformite ve büyümenin sınırlanmasıyla karakterize),<sup>21, 58</sup> yetişkinlerde ise artmış kemik fraktürü riskiyle birlikte osteopeni ve osteoporozu neden olabilir.<sup>120, 121</sup> Hiperparatiroidizmle ilişkili D vitamini eksikliği, Parkinson'lu hastalarda vertebra kırıklarıyla ilişkilidir.<sup>122</sup>

Bours ve ark. ve diğerleri, kemik fraktürü teşhisi ile acil servise başvuran 50 yaş üstü hastalarda, %90 D vitamini eksikliği ya da yetersizliği olduğunu ve hastaların çoğunun, D vitamini eksikliği ya da yetersizliği dahil osteoporozun bir ya da daha fazla

sekonder nedenine sahip olduğunu bildirmiştir.<sup>123, 124</sup> Başka bir çalışmada, normal D vitamini değerine sahip sağlıklı çocuklarda kemik yoğunluğunu arttırmak için ek D vitaminiyle destekleme kemiklerde herhangi bir etkiye sahip değilken, düşük serum D vitamini düzeyine sahip çocukların ek D vitaminiyle desteklenmesinin önemli miktarda kemik sağlığında artışa sebep olabileceği düşünülmüştür, fakat bu sonuçlar açık değildir.<sup>125</sup>

### **2.7. D Vitamini ve Periodontal Sağlık**

Son çalışmalar, periodontal sağlık, vitamin D ve kalsiyum alımı arasında önemli ilişkiler olduğunu göstermiştir.<sup>96</sup> Kalsiyum ve vitamin D'nin diyetle takviye edilmesi periodontal sağlığı ve mandibulada kemik mineral yoğunluğunu artırırken alveolar kemik rezorbsiyonunu engeller (Şekil 2.4).<sup>126, 127</sup> Garcia ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada günlük 800-1000 IU'den daha yüksek D vitamini takviyesinin periodontal hastalığın şiddetini azaltılabileceği bildirildi ve randomize klinik çalışmalarda periodontal hastalık üzerine D vitaminin faydalı rolü de desteklendi. Ayrıca, D vitamininin kemik ve kalsiyum hemostazındaki rolüne ek olarak, anti-inflamatuar bir ajan olarak da davrandığı belirlendi.<sup>20</sup> Sonuç olarak, D vitamini eksikliğinin enfeksiyöz hastalık riskinin artışıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu da bize, D vitaminin periodontitis tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü hem kemik metabolizmasına direk etkileri vardır, hem de periodontopatojenler üzerine antimikrobiyal etkiye sahiptir ve periodontal yıkıma katkıda bulunan inflamatuvar medyatörleri inhibe eder.



Şekil 2.4. Vitamin D reseptör polimorfizmi<sup>20</sup>

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, kemik ve mineral yoğunluğu üzerine etkileri ile anti-inflamatuar ve bağışıklık düzenleyici özellikleri vasıtasıyla, ağız sağlığının korunmasında rol oynar.<sup>128</sup> Çünkü, alveolar kemik rezorpsiyonu periodontal hastalığın önemli bir özelliğidir. VDR'nin genetik polimorfizmi, gelişen periodontitise bireysel duyarlılığın belirlenmesinde rol oynar. Bu nedenlerden dolayı, VDR geni periodontal uygulamada görüntüleme için, tek olarak ya da diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte kullanılmaya aday bir gen olarak düşünülebilir ve vitamin D takviyesi periodontitiste kemik kaybını düzenlemenin basit bir yolunu temsil edebilir.<sup>129</sup>

Ayrıca vitamin D konseyine göre, bütün yaş grupları arasında Vitamin D eksikliği riski evrensel popülasyonun %50'sinden fazladır.<sup>130, 131</sup> Genetik faktörlere ek olarak, insanlardaki vitamin D seviyesinin yaklaşık %80'i yaygın olarak güneş ışığı

yoluyla ve yaklaşık %15'i ise diyetle alınır. Vitamin D seviyesi, enleme, mevsime, deri pigmentasyonuna, çalışılan alanın açık hava ya da kapalı alan olmasına, yaşa (yaşlılar genelde kapalı alanda yaşar) ve beslenme alışkanlıklarına göre değişir.

D vitamini yetersizliğinin, metabolik hastalıklar, arteriel hipertansiyon, multiple skleroz, kalın bağırsak ve meme kanseri, kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi çeşitli multifaktöryel hastalıklar için evrensel bir risk faktörü olabileceğini düşündüren kanıtlar vardır. Osteoporoz, periodontal hastalıkta alveol kemik kaybı için kolaylaştırıcı faktör olabilir. Periodontitis, osteoporozun erken ya da geç belirtisi olabilir.<sup>129</sup> Periodontitisin aktif olduğu alanlarda azalmış kemik yoğunluğu, periodontopatojenlere karşı konak inflamatuvar yanıtının artmış ilerlemesi lehine sonuçlanabilir, sitokinlerin sistemik değerlerinin artışı kemik yoğunluğunda azalma ve diş kaybı riskini daha da artırır.<sup>132</sup> Cross sectional çalışmalar, mandibular kemik kütlelerinin iskeletsel kemik kütleleri ile anlamlı bir biçimde ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>133-136</sup>

### **2.7.1. İnflamasyon ve Periodontal Hastalık Üzerine Vitamin D'nin Etkisi**

Vitamin D ve özellikle hormonal aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün, bağışıklık hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar sitokinlerin modülasyonu ve monosit-makrofaj tipi hücrelerin antibakteriyel etkisi ile peptid sekresyonunu uyararak anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>137, 138</sup> Vitamin D periodontal sağlığın korunmasında pek çok role sahiptir. İlk olarak, aktif hormon olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, epitelyal hücrelerde tight-adherens ve gap-junctionlar için gerekli olan proteinleri kodlayan 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi aracılığı ile genlerin up-regulasyonunda görev alır.<sup>139</sup> <sup>140</sup> Bu, epitelyal hücreler tarafından oluşturulan fiziksel bariyeri geliştirir ve güçlendirir, hücre-hücre iletişimini artırır. İkinci olarak, vitamin D, doğal bağışıklıkta antimikrobiyal peptitlerin güçlü bir uyarıcısıdır.<sup>141</sup> Wang ve ark.,<sup>142</sup> insan vücudundaki katelisin ve bazı defensinlerin üretimini, vitamin D'nin dolaşımdaki seviyesinin

yeterliliğine bağılı olduğunu ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün keratinositlerde<sup>143</sup> ve diğere hücre tiplerinde katelisin ekspresyonunu indükleyebileceğini bildirmiştir.<sup>144</sup> Vitamin D'nin bu antimikrobiyal etkileri, VDR aracılığıyla ve katelisin hCAP-18 (human cationic antimicrobial protein) geninin up-regulasyonu ile ilişkilidir.<sup>145</sup> Ağız boşluğundaki fiziksel bariyeri güçlendirmek ve defansin ile katelisini indüklemek için vitamin D'nin yeterliliği, ağız sağlığını geliştirmek için önemli bir katkı sağlayabilir.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  için makrofaj mRNA sentezini in-vitro olarak inhibe eder.<sup>127</sup> Xu ve ark.<sup>146</sup> vitamin D'nin makrofaj kemotaksisini ve fagositik kapasiteyi arttırdığını göstermiştir. D vitamininin bu "perio-protetif" davranışları, bakteriyel kronik inflamasyon kaynaklı periodontal hastalığın yönetiminde önemlidir.

Bir dizi çalışmada<sup>7, 147</sup> vitamin D ve/veya kalsiyum alımının, alveol kemik kaybını, dişeti inflamasyonunu ve/veya ataçman kaybını azalttığı öne sürülmüştür. Özellikle, Dietrich ve ark. 'nın yürüttüğü bir çalışmada<sup>7</sup> serum D vitamini seviyesi ve ataçman kaybı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için NHANES III kriterleri kullanılarak ters bir ilişki bulundu. Bu çalışmaya göre, sigara içme alışkanlığı ve diabet gibi faktörlerden bağımsız, vitamin D'nin anti-inflamatuar etkisine bağılı olarak düşük D vitamini seviyesine sahip bireylerde ataçman kaybının daha fazla olduğu rapor edildi. NHANES III'ün kriterleri kullanılarak yapılan ayrı bir analizde ise, en yüksek 25(OH)D değerine sahip bireylerde en düşük seviyeye sahip bireylere göre %20 daha az sondlamada kanama tespit edildi. Vitamin D'nin anti-inflamatuar etkilerini kullanarak dişeti inflamasyonu riskini azaltılabileceği öne sürüldü.<sup>113</sup>

Periodontal sağlıkta vitamin D'nin potansiyel rolü, periodontitis, alveolar kemik kaybı, klinik ataçman kaybı ve/veya diş kaybı ile ilişkili olan VDR gen polimorfizminin bulguları tarafından desteklenmektedir.<sup>148-150</sup> Boggess ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışma, periodontal sağlığın korunmasında D vitamininin önemini



vurgulamaktadır.<sup>151</sup> Yapılan bu çalışmada, yetersiz maternal vitamin D'nin hamilelik boyunca periodontal hastalık için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Orta-şiddetli periodontal hastalığa sahip hamilelerin periodontal olarak sağlıklı bayanlarla karşılaştırıldıklarında, daha düşük 25(OH)D seviyesine sahip oldukları görülmüştür. Son olarak, Alshouibi ve ark.<sup>152</sup> yaşlı erkeklerde vücuda alınan toplam D vitamini miktarı ve periodontal sağlık arasındaki ilişkiyi inceledi. Toplam D vitamini alımı ile şiddetli periodontitis varlığı ve orta-şiddetli kemik kaybının ters ilişkili olduğu bulundu. Ek olarak, günlük  $\geq 800$  IU/d alımının, orta-şiddetli periodontitisin önlenmesi için eşik değer olabileceği öne sürüldü. Birçok çalışma, periodontal sağlık ve D vitamini ile kalsiyum alımı arasında önemli ilişkiler göstermiştir.<sup>7, 153</sup> Yapılan bazı çalışmalara göre, kalsiyum ve D vitamininin diyetle takviyesi, periodontal sağlığı iyileştirebilir, mandibulada kemik mineral yoğunluğunu artırabilir ve alveolar kemik rezorpsiyonunu engelleyebilir.<sup>154, 155</sup> Benzer şekilde, ek olarak kalsiyum ve D vitamini alan hastaların, diğerleriyle karşılaştırıldığında daha iyi periodontal sağlığa (sığ sondlama derinliği, daha az kanama alanları, düşük gingival indeks değerleri, daha az furkasyon tutulumu, daha az ataçman kaybı ve daha az alveolar kret yüksekliğinde kayıp) sahip olduğu rapor edilmiştir.<sup>119</sup>

### **2.7.2. D Vitamininin Periodontal Cerrahinin Sonuçları ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri**

Periodontitis, bakteriyel saldırıya konak immun cevabı tarafından indüklenen alveolar kemik kaybı ile karakterizedir. D vitamininin kemik korunması ve bağışıklıkta önemli bir rolü olması, D vitamini eksikliğinin periodonsiyumu olumsuz etkileyebileceğinin biyolojik bir gerekçesidir.<sup>102</sup>

D vitamini eksikliği periodontitisle ilişkilendirilirken, periodontal cerrahi sonuçları ve yara iyileşmesi üzerine etkisi hakkında çok az bilgi vardır.<sup>107</sup>

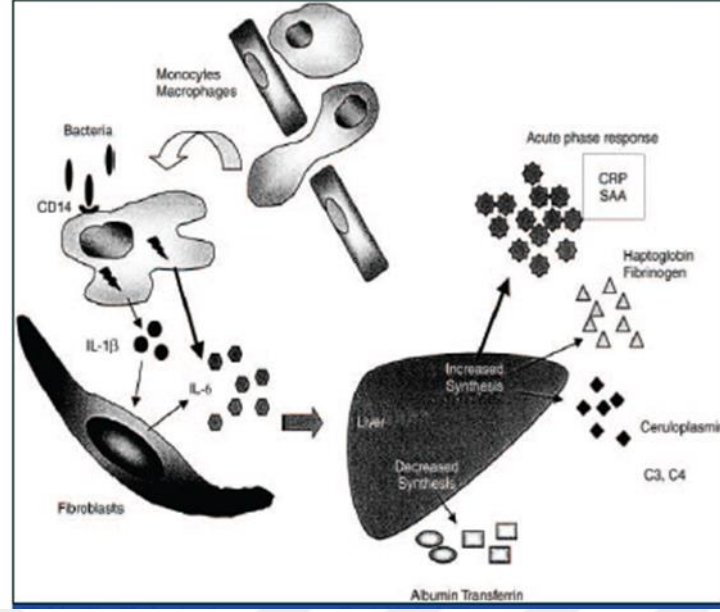
Yapılan longitudinal klinik bir deneyde,<sup>156</sup> şiddetli kronik periodontitisli hastalar periodontal cerrahi geçirmiş, 6 ay boyunca ek oral kalsiyum (1000 mg) ve D vitamini (800 IU) ile birlikte, günlük enjeksiyon ile 20 µg teriparatide (paratiroid hormonun ticari bir formu) ya da plasebo almış ve 1 yıl takip edilmiştir. Teriparatide, plaseboyla karşılaştırıldığında gelişmiş klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.

2011'de aynı araştırma grubu, D vitamini yeterli ve yetersiz olan bireylerde, periodontal cerrahinin sonuçları ve teriparatide uygulamasını değerlendirdi.<sup>107</sup> Cerrahi sırasında D vitamini yeterli olan plasebo hastalarda, 12 ayda, D vitamini eksikliği olan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla klinik ataçman kazancı ve daha fazla cep derinliğinde azalma olduğu rapor edildi. Bu bilgiler, cerrahi sonrası iyileşme için D vitamininin önemli olabileceğini düşündürür.

## **2.8. C-Reaktif Protein (CRP)**

CRP, omurgalılarda ve pek çok omurgasız hayvanda bulunan pentamerik bir plazma proteindir ve inflamasyonun sistemik cevabına katılır.<sup>157</sup> Tipik olarak hücre ölümü sırasında ortaya çıkan ya da patojenlerin yüzeyinde bulunan, özel moleküler yapılara bağlanma dışında birçok yaralanma şekline tepki olarak üretilen, inflamasyon için son derece hassas ve spesifik olmayan bir akut faz belirteçidir.<sup>158</sup> İnflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenir.<sup>159</sup> IL-6, IL-1β ve TNF-α gibi sitokinler tarafından düzenlenir.<sup>160, 161</sup>

CRP seviyesi, sigara, obezite, trigliserit, diabet ve periodontal hastalıkla ilişkilidir.<sup>162</sup> Periodontitisli bireylerde periodontal dokulardaki inflamatuvar değişikliklerden dolayı, periferik kanın moleküler bileşenleri ve hücreler üzerinde değişiklik yapabileceği ileri sürülmüştür.<sup>163</sup> Panichi ve ark. göre,<sup>159</sup> CRP, sistemik inflamasyonun anahtar biyobelirteci olarak düşünülür. Ayrıca arteriyel dokuda lokal olarak üretilir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Akut faz yanıt <sup>157</sup>

CRP ve diğer akut faz proteinleri, genellikle plazmada nispeten düşük seviyelerde bulunur. Fakat, enfeksiyon ya da doku hasarında 72 saat içerisinde önemli ölçüde artabilir.<sup>164</sup> Normal CRP düzeyleri, populasyonda ortalama 1.0-3.0 mg/l arasında değişir. Fakat aşırı hassas yöntemler kullanılarak, <1.0 mg/l altındaki değerler de tespit edilebilir.<sup>157</sup>

Akut-faz reaksiyon, bakteriyel, viral ya da parazitik enfeksiyon, mekanik ya da termal travma, iskemik nekroz ya da malign büyüme gibi çeşitli hasarlara organizmanın erken ve oldukça kompleks reaksiyonunu temsil eder.<sup>160</sup> Bu, plazma proteinlerinin salgılanmasına ve artmış senteze yol açan spesifik olmayan, sistemik, fizyolojik ve metabolik cevapların kompleks serisini indükler. Bu olgu, ‘akut faz reaksiyonu olarak’ adlandırılır.<sup>165</sup> Bazı akut faz değişiklikleri kronik hastalık belirtici olmasına rağmen, bu değişiklikler ‘akut’ olarak adlandırılır, çünkü enfeksiyon ya da hasarın başlangıcını takiben saatler ya da günler içerisinde gözlenir.<sup>161</sup> Sağlıklı bireylerde belli akut faz değişikliklerinin varlığı, doktorları gizli hastalıklara karşı uyarabilir. Bu yanıtların amacı, homeostazisi onarmak ve hasarın nedenini ortadan kaldırmaktır.<sup>157</sup>

Son bulgular, şiddetli periodontitisli hastaların, etkilenmemiş kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında, artmış serum CRP düzeyine sahip olduğunu gösterir.<sup>162</sup> Çeşitli çalışmalar, yüksek serum CRP düzeyi ve kronik periodontitis varlığı arasında pozitif ilişkiyi kanıtlamıştır.<sup>166-171</sup> Çünkü, inflamatuvar mediatörlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) periodontitis koşulları altında salınması ve CRP üretimi için hepatositleri uyarma kapasitesine sahip olması biyolojik olarak olasıdır. Benzer şekilde, kronik periodontitis varlığında serum CRP düzeyinin yükselmesi beklenebilir.

### **2.9. Interlökin-6 (IL-6)**

IL-6, bağışıklık yanıtını ve inflamatuvar reaksiyonları etkileyen monosit kaynaklı pleiotropik bir sitokindir.<sup>172</sup> IL-6, birçok farklı hücre tipi tarafından üretilir. İn vivo olarak temel kaynakları, monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleridir. Makrofajlar, T ve B hücreleri ile keratinositler ayrıca uyarıdan sonra IL-6 üretir. İltihaplı dişeti dokularında IL-6 değerinin, sağlıklı kontrol dokularından daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>173</sup>

İnflamatuvar periodontal lezyonlarda, T hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tiplerinin, mRNA ve protein değerlerinin her ikisinde de IL-6 ekspresyonu gösterilmiştir.<sup>174-178</sup> Çünkü IL-6, insan B hücre cevabında özel bir öneme sahiptir. Hastalıklı alanda IL-6'nın artmış üretimi ile sonuçlanabilen periodontal lezyonlarda görülen B hücreleri/plazma hücrelerinin ekspansiyonunu speküle eder.<sup>179</sup> Ek olarak, IL-6 kemik turn overının lokal düzenlenmesinde önemli bir rol oynar<sup>99, 180, 181</sup> ve östrojen eksikliğinden kaynaklanan kemik kaybı için sorumlu tutulur.<sup>182</sup> IL-6'nın osteoklast oluşumu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunun aktivasyonunun uyarılması ile patolojik bölgede kemik rezorpsiyonunda otokrin ve /veya parakrin faktör olarak rol alabileceği öne sürülmüştür.<sup>183</sup> Bu bulgular, periodontitiste periodontal doku yıkımının patogenezi ile IL-6'nın ilgili olduğu anlamına gelir.

Farklı bir çalışmada kanama indeksi, sondlama derinliği ve dişeti oluşu sıvısındaki IL-6 değerleri arasındaki olası bir ilişki, ayrıca gösterilmiştir.<sup>184</sup>

IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , prostaglandinler ve matris metalloproteinazlar (MMPs) gibi bir çok inflamatuvar mediatör periodontal hastalıkla ilişkilidir.<sup>185, 186</sup> Bu mediatörler, lökositlerin, osteoblastların ve osteoklastların aktivitelerini etkileyebilir, lokal ve sistemik olarak dokunun remodeling sürecini teşvik edebilir.<sup>187-189</sup>

IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-8 seviyeleri, periodontitisli hastaların dişeti oluşu sıvısının yanı sıra kronik inflamasyonlu dişeti dokularında da yükselmiş olarak gözlenmiştir.<sup>189-</sup><sup>195</sup> IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ 'nın protein ekspresyon seviyelerinin, dişeti ve periodontal inflamatuvar durumların klinik parametresi olabileceği öne sürülmüştür.

### **2.10. Tümör Nekrozis Faktör (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$ , çoğunlukla monosit ve makrofajlar tarafından salgılanan, kollojen, prostaglandin (PG) E<sub>2</sub>, kemokinler ve sitokinler, hücre adezyon molekülleri ve kemik rezorbsiyon ilişkili faktörlerin üretimini up-regüle eden güçlü bir proinflamatuvar sitokindir.<sup>190, 191</sup>

Membrana bağlı ve solubl olmak üzere iki TNF- $\alpha$  reseptörü bulunur. Nötrofil ve monositlerin inflamasyon bölgelerine göçünü arttırmak üzere endotel hücreleri üzerinde etki gösterir. MMP'leri etkileyerek bağ dokusu yıkımında rol oynar.<sup>196</sup> Kemik ve kıkırdak rezorbsiyonunu, fibroblastlar tarafından kollojen salgılanmasını indükler ve periodontitiste periodontal dokuların yıkımını da kapsar.<sup>197-200</sup> TNF- $\alpha$  osteoklastları aktive eder ve böylece kemik rezorbsiyonunu uyarır.<sup>201-203</sup> TNF- $\alpha$ , IL-1'in kemik rezorbsiyonu hareketleri ile sinerjik bir etkiye sahiptir.<sup>201-204</sup> Periodontal gram negatif bakteriler tarafından üretilen lipopolisakkaritler (LPS), periferal kan monositleri tarafından TNF- $\alpha$ 'nın üretimini başlatabilir,<sup>205</sup> bu da, sadece alveol kemik

rezorbsiyonuna yol açmaz, aynı zamanda insan dişeti fibroblastlarından kollojen sentezini arttırır.<sup>198</sup>

Kronik periodontitisli hastalarda sitokin profilini belirlemek için yapılan bir çalışmada, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, interferon gama'nın şiddetli periodontitisi olan hastaların dişeti dokularında sağlıklı olanlara oranla yüksek olduğunu gösterilmiştir.<sup>206</sup> Periodontitisli hastaların dişeti dokularında yüksek düzeyde saptanan IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ , her iki sitokinin artmış ekspresyonunun periodontal doku yıkımından sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur.<sup>207, 208</sup>

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ , kemik rezorbsiyonunu ve kemik oluşumununun baskılanmasını uyarır.<sup>209-211</sup> Ayrıca, IL-1, TNF- $\alpha$ 'nın kemik rezorbsiyon aktivitesinde sinerjistidir.<sup>201, 202</sup>

Periodontal hastalıklı bireylerde sağlıklı olanlara göre TNF- $\alpha$  seviyelerinin daha yüksek olması, bu sitokinin periodontal hastalığın teşhisinde ve tedavisinde yararlanılabilecek bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.<sup>212</sup>

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine başvuran, yapılan klinik ve radyografik muayeneler sonucu kronik periodontitis, kronik gingivitis ve periodontal olarak sağlıklı tanısı konulan 82 birey dahil edildi.

Çalışmaya katılacak bireylerde;

- 1- Sistemik olarak sağlıklı olma
- 2- Hamilelik ya da emzirme durumu olmaması
- 3- Son üç ayda immunsupresif ilaç ve antibiyotik kullanmamış olma
- 4- Sigara kullanmıyor olma
- 5- Son altı ayda periodontal tedavi görmemiş olma
- 6- Dışardan ek D vitamini almıyor olma
- 7- Ağızda en az 14 dişe sahip olma
- 8- Son 5 yıldır Rize’de yaşıyor olma şartları arandı.

29 kronik periodontitis, 28 kronik gingivitis ve 25 periodontal olarak sağlıklı kontrol grubu olmak üzere, toplam 82 birey çalışmaya dahil edildi. Kronik periodontitis için klinik kriterler plak ve diş taşı olması, ağızdaki dişlerin %30’undan fazlasında  $\geq 5$  mm cep derinliği ya da ataçman kaybı olması; kronik gingivitis için tanı kriterleri, ağızda plak ve/veya diştaşı olması, kanama olması, cep ya da ataçman kaybı olmaması; periodontal sağlıklı bireyler için tanı kriterleri, klinik olarak sağlıklı periodontal dokulara sahip olması ya da sadece minimal periodontal inflamasyon belirtisi olması, cep ya da ataçman kaybı olmamasıdır.

**Grup 1 (KP):** Kronik periodontitis tanısı koyulmuş 29 kişi

**Grup 2 (KG):** Kronik gingivitis tanısı koyulmuş 28 kişi

**Grup 3 (sağlıklı) :** Periodontal sağlıklı bireyler 25 kişi

### **3.2. Periodontal Değerlendirme**

Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırmanın amacı ve içeriği anlatılıp gönüllü onam formu imzalatıldı. Araştırma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Toplantı tarihi: 07.04.2016, Etik Kurul Karar No: 2016/09).

Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal durumlarını belirlemede kullanılan indeksler:

**Plak indeksi (Pİ) (Silness-Löe Plak İndeksi):** Çalışmaya dahil edilen bireylerin diş yüzeyleri hava spreyi ile hafifçe kurutuldu, plak boyaması yapılmadı. Dişlerin dört yüzeyi (bukkal, palatinal/lingual, mezial, distal) periodontal sond yardımıyla ve gözle değerlendirildi.

<b>Derece</b>	
<b>0</b>	<b>Plak yok</b>
<b>1</b>	<b>Dişeti kenarında ince bir plak film tabakası izlenmektedir. Bu oluşum ancak sond yardımı ile belirlenebilmektedir.</b>
<b>2</b>	<b>Dişeti kenarında orta derecede bir plak film tabakası izlenmektedir. Aproksimal alanda plak yok. Göz ile belirlenebilir seviyede.</b>
<b>3</b>	<b>Dişeti kenarında oldukça fazla bir plak film tabakası izlenmektedir. İnterdental alanlar plak ile doludur.</b>

**Gingival indeks (Gİ) (Löe&Silness):** Dişlerin mezial, distal, bukkal, palatinal/lingual dişetleri değerlendirildi.



<b>Derece</b>	
<b>0</b>	<b>Sağlıklı dişeti, inflamasyon yok</b>
<b>1</b>	<b>Dişetinde hafif inflamasyon, renk değişikliği ve hafif ödem var. Sondalamada kanama yok.</b>
<b>2</b>	<b>Dişetinde orta derecede inflamasyon, kızarıklık ve ödem var. Sondalamada kanama var.</b>
<b>3</b>	<b>Dişetinde ileri derecede inflamasyon, kızarıklık, ödem ve spontan kanama var.</b>

**Sondalamada kanama (SK):** Dişlerin dört yüzeyinde (bukkal, palatinal/lingual, mezial, distal), periodontal cebin sondanmasını takiben 10-15 sn sonrasında kanama durumu değerlendirilerek, kanama var (+) veya kanama yok (-) olarak kaydedildi.

**Sondalanan cep derinliği (SCD):** Dişlerin altı yüzeyinde (bukkal, lingual/palatinal, mezio-bukkal, mezio-lingual, disto-bukkal, disto-lingual) serbest dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe Williams sondu ile milimetrik olarak ölçüldü ve kaydedildi.

**Klinik ataçman seviyesi (KAS):** Dişlerin altı yüzeyinde (bukkal, lingual/palatinal, mezio-bukkal, mezio-lingual, disto-bukkal, disto-lingual) mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe Williams sondu ile milimetrik olarak ölçüldü ve kaydedildi.

### **3.3. Biyokimyasal Değerlendirme**

Çalışmamıza katılan gönüllülerin serum örneklerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D, IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP serum düzeyleri değerlendirildi.

### **3.3.1. Kan Örneklerinin Toplanması**

Bireylere çalışmanın amacı anlatılıp onam formu imzalatıldı. Klinik ölçümler yapıldıktan sonra kan örnekleri toplandı. Alınan kan örnekleri yarım saat dinlendirildikten sonra, santrifüj aygıtında 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri, ependorf tüplerine ayrıldı ve -20°C'de deney gününe kadar saklandı.

### **3.3.2. Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizi**

Biyokimyasal incelemenin yapılacağı gün serum örnekleri oda sıcaklığında çözülüp üretici firmaların talimatlarına göre çalışıldı.

Serum TNF-alfa seviyeleri, EASIA (enzyme amplified sensitivity immunassay) yöntemi ile çalışıldı (DIAsource ImmunAssays S.A, Belçika). Yöntemin sensitivitesi 0.7 pg/mL, çalışma içi ve çalışmalar arası %CV'ler sırasıyla 6.3 ve 3.3 idi.

1,25 OH-D Vitamini düzeyleri, Radyoimmun assay (RIA) yöntemiyle Stratec PC-RIA. MAS (Almanya) otoanalizöründe çalışıldı.

CRP düzeyleri, immün türbidimetrik yöntemle Abbott Architect c8000 (ABD) otoanalizöründe çalışıldı.

25 OH-D Vitamini düzeyleri, kemilüminesan mikropartikül immünassay (CMIA) yöntemiyle Abbott Architect i2000 (ABD) otoanalizöründe çalışıldı.

IL-6 düzeyleri, enzim işaretli kemilüminesan immünometrik assay yöntemiyle Siemens Immulite 2000 Xp (Almanya) otoanalizöründe çalışıldı.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırılırken birim sayıları nedeniyle Shapiro Wilk's'den yararlanılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0.05 kullanılmış olup;  $p < 0.05$  olması durumunda değişkenlerin normal dağılımdan

gelmediği,  $p>0.05$  olması durumunda ise değişkenlerin normal dağılımdan geldikleri belirtilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılıma uymaması nedeniyle Mann Whitney U ve Kruskal Wallis-H Testlerinden yararlanılmıştır.

Kruskal Wallis-H Testinde anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda Post-Hoc Çoklu Karşılaştırma Testi ile aralarında farklılık olan gruplar belirlenmiştir.

İki bağımlı değişken arasındaki farklılık incelenirken değişkenlerin normal dağılıma uymaması nedeniyle Wilcoxon Testi kullanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0.05 kullanılmış olup;  $p<0.05$  olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu,  $p>0.05$  olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Grupların demografik yüzde ve ortalamaları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1:** Cinsiyete göre dağılım

Grup	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Sağlıklı	7	28	18	72	25	30.5
KP	11	38	18	62	29	35.4
KG	5	17.9	23	82.1	28	34.1
Toplam	23	28	59	72	82	100.0

**Tablo 4.2:** Tüm çalışma gruplarının yaş ortalaması

	Grup					Kruskal Wallis H Testi			
	N	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	P
<b>Grup 1</b>	29	42.14	44.00	32.00	57.00	6.69	57.93	22.80	0.0001
<b>Grup 2</b>	28	35.75	35.00	28.00	47.00	4.80	36.13		
<b>Grup 3</b>	25	34.04	34.00	27.00	41.00	3.68	28.46		
<b>Toplam</b>	82	37.49	36.00	27.00	57.00	6.29	1-2, 1-3		

Yaş değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu ( $p<0.05$ ), Grup 2 ve Grup 3’ün yaş değerinin Grup 1’e göre anlamlı ( $p<0.0001$ ) derecede düşük olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır.

## 4.2. Klinik Bulgular

**Tablo 4.3:** Tüm grupların sondlanan cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS), sondalamada kanama (SK), plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ) değerleri

	Grup	Kruskal Wallis H Testi								
		N	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra ort.	H	P
Pİ	Grup 1	29	2.69	2.75	2.12	3.00	0.25	67.69	71.301	0.001
	Grup 2	28	1.74	1.69	1.25	2.25	0.33	39.82		
	Grup 3	25	0.29	0.25	0.12	0.62	0.15	13.00		
	Toplam	82	1.63	1.88	0.12	3.00	1.01	3-2 3-1 2-1		
SK	Grup 1	29	82.28	83.33	70.00	100.00	8.15	62.69	59.39	0.001
	Grup 2	28	70.85	70.09	53.57	87.50	10.00	45.00		
	Grup 3	25	10.21	9.00	4.46	19.70	4.43	13.00		
	Toplam	82	56.4	70.10	4.46	100.00	32.13	3-2 3-1 2-1		
SCD	Grup 1	29	4.16	4.13	3.14	5.72	0.65	68.00	69.926	0.001
	Grup 2	28	2.09	2.18	1.46	2.84	0.41	38.71		
	Grup 3	25	1.21	1.14	1.01	2.28	0.26	13.88		
	Toplam	82	2.55	2.23	1.01	5.72	1.33	3-2 3-1 2-1		
KAS	Grup 1	29	4.43	4.42	3.21	5.78	0.68	68.00	76.1	0.001
	Grup 2	28	0	0	0	0	0	27.00		
	Grup 3	25	0	0	0	0	0	27.00		
	Toplam	82	1.57	0	0	5.78	2.17	2-1 3-1		
Gİ	Grup 1	29	2.70	2.75	2.00	3.00	0.34	67.48	71.222	0.001
	Grup 2	28	1.72	1.75	1.25	2.25	0.31	40.04		
	Grup 3	25	0.11	0.13	0.06	0.19	0.05	13.00		
	Toplam	82	1.58	1.75	0.06	3.00	1.09	3-2 3-1 2-1		

Pİ (Plak indeksi), Gİ (Gingival indeks), SCD (Sondalanan cep derinliği), KAS (Klinik ataçman seviyesi), SK (sondamada kanama)  
 $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Pİ değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Grup 3'ün Pİ değeri, Grup 1 ve Grup 2'ye göre; Grup 2'nin Pİ değeri ise Grup 1'e göre anlamlı derecede düşüktür.

SK değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Grup 3'ün SK değeri Grup 1 ve Grup 2'ye göre; Grup 2'nin SK değeri ise Grup 1'e göre anlamlı derecede dūşüktür.

SCD değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Grup 3'ün SCD değeri Grup 1 ve Grup 2'ye göre; Grup 2'nin SCD değeri ise Grup 1'e göre anlamlı derecede dūşüktür.

KAS değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Grup 2 ve Grup 3'ün ataçman değeri Grup 1'e göre anlamlı derecede dūşüktür.

Gİ değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Grup 3'ün Gİ değeri Grup 1 ve Grup 2'ye göre; Grup 2'nin Gİ değeri ise Grup 1'e göre anlamlı derecede dūşüktür.

### 4.3. Laboratuvar Bulguları

**Tablo 4.4:** Laboratuvar bulgularının gruplara göre dağılımı

	Grup	Grup							H	P
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.		
<b>25(OH)D</b> (ng/mL)	<b>Grup 1</b>	29	10.66	10.20	3.70	29.50	5.66	38.97	4.07	0.131
	<b>Grup 2</b>	28	16.75	11.35	5.60	29.50	10.66	48.71		
	<b>Grup 3</b>	25	11.60	9.10	2.90	55.40	11.07	36.36		
	<b>Toplam</b>	82	13.02	9.55	2.90	55.40	9.63			
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b> (pg/mL)	<b>Grup 1</b>	29	27.24	27.00	22.00	33.00	2.49	18.29	43.553	<b>0.001</b>
	<b>Grup 2</b>	28	32.39	32.5	27.00	38.00	2.66	51.82		
	<b>Grup 3</b>	25	33.00	34.00	29.00	36.00	2.02	56.86		
	<b>Toplam</b>	82	30.76	31.00	22.00	38.00	3.55		1-2 1-3	
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (pg/mL)	<b>Grup 1</b>	29	6.91	5.24	0.61	26.18	5.58	41.98	0.202	0.904
	<b>Grup 2</b>	28	5.94	5.91	0.84	12.87	3.63	39.91		
	<b>Grup 3</b>	25	6.35	6.41	0.31	13.74	3.77	42.72		
	<b>Toplam</b>	82	6.41	5.91	0.31	26.18	4.42			
<b>CRP</b> (mg/dL)	<b>Grup 1</b>	29	0.18	0.02	0.019	2.79	0.55	43.17	0.921	0.631
	<b>Grup 2</b>	28	0.07	0.02	0.019	0.65	0.16	41.57		
	<b>Grup 3</b>	25	0.09	0.02	0.019	0.86	0.23	39.48		
	<b>Toplam</b>	82	0.11	0.02	0.019	2.79	0.36			
<b>IL-6</b> (pg/mL)	<b>Grup 1</b>	29	2.61	1.90	1.90	7.47	1.61	44.05	1.261	0.532
	<b>Grup 2</b>	28	2.34	1.90	1.90	5.55	1.05	41.29		
	<b>Grup 3</b>	25	2.32	1.90	1.90	10.1	1.67	38.78		
	<b>Toplam</b>	82	2.43	1.90	1.90	10.1	1.45			

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

25(OH)D (25-hydroxyvitamin D), 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-hydroxyvitamin D), TNF- $\alpha$  (Tümör nekrozis faktör- $\alpha$ ), CRP (C-reaktif protein), IL-6 (İnterlökin-6)

25(OH)D değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.(p>0.05)

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Grup 1'in 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değeri Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı derecede düşüktür.

**Tablo 4.5:** Gruplar ile Cinsiyet, CRP ve IL-6 Durumları Arasındaki İlişkiye Dair Ki Kare Testi Sonuçları

		Grup								Ki Kare Testi	
		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Toplam		Ki Kare	P
		n	%	N	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	18	62.07	23	82.14	17	68.00	58	70.73	2.903	0.234
	Erkek	11	37.93	5	17.86	8	32.00	24	29.27		
	Toplam	29	100.00	28	100.00	25	100.00	82	100.00		
CRP (mg/dL)	0.02'den küçük	24	82.76	24	85.71	23	92.00	71	86.59	*	0.657
	0.02'den büyük	5	17.24	4	14.29	2	8.00	11	13.41		
	Toplam	29	100.00	28	100.00	25	100.00	82	100.00		
IL-6 (pg/mL)	2'den küçük	21	72.41	22	78.57	21	84.00	64	78.05	1.059	0.589
	2'den büyük	8	27.59	6	21.43	4	16.00	18	21.95		
	Toplam	29	100.00	28	100.00	25	100.00	82	100.00		

p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar ile cinsiyet, CRP ve IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).



**Tablo 4.6:** Serum D vitamini seviyelerinin klinik parametreler ve laboratuvar bulgularıyla korelasyonu

Correlations										
		Yaş	Pİ	SK	SCD	KAS	Gİ	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	CRP (mg/dL)	IL-6 (pg/mL)
25(OH)D (ng/mL)	R	-.077	.002	.078	-.108	-.174	.008	.216	-.008	-.031
	p	.492	.983	.489	.333	.117	.945	.051	.942	.780
	N	82	82	82	82	29	82	82	82	82
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL)	R	-.570**	-.626**	-.497**	-.703**	-.729**	-.603**	.042	-.228*	-.072
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.707	.039	.523
	N	82	82	82	82	29	82	82	82	82

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

25(OH)D değeri ile laboratuvar bulguları ve klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerleri ile Pİ, SK, SCD, KAS, Gİ ve CRP arasında anlamlı ve ters yönlü bir ilişki görülmektedir (p<0.05). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerleri artarken belirtilen değişkenlerin azaldığı saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, patojen mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasındaki ilişki sonucu gelişen, sondlamada kanama, periodontal ataçman kaybı, kemik ve diş kaybına yol açan hastalıklardır.<sup>213, 214</sup> Başlamasında ve ilerlemesinde primer etiyolojik faktör mikroorganizmalar olmasına rağmen, pek çok çevresel ve genetik faktör, konağın inflamatuvar cevabı ve kemik metabolizması, hastalığın ilerlemesinde ve türünde rol oynar.<sup>6, 214, 215</sup>

D vitamini, üç değişik mekanizma yolu ile periodontal hastalık riskini etkilediği düşünülen bir sekosteroid hormondur. Bunlar, çene kemik sağlığının korunması, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal aktivitedir. D vitamini, kalsiyum hemostazı, kemik mineralizasyonu<sup>216, 217</sup> ve bağışıklık<sup>107</sup> için yeterli plazma kalsiyum konsantrasyonunu korumak amacıyla, sırasıyla bağırsaktan kalsiyum tüketimi, böbrekten kalsiyum emilimi ve kemik oluşumu için gereklidir.

D vitamininin kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkileri, immunomodulatör etkileri, anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal aktivitesi, periodontal sağlık ve hastalıklar üzerine etkilerini araştırmamıza neden olmuştur. Çalışmanın temel amacı, Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan insanların bölgenin iklim koşulları nedeni ile güneşten daha az yararlanmalarından dolayı, bu bölgedeki kronik gingivitis ve kronik periodontitisli bireyler ile periodontal olarak sağlıklı kontrol grubu arasında, serum vitamin D düzeylerini incelemek ve bu durumun periodontal sağlığa etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Vitamin D<sub>3</sub>'ün periodontitisin ilerlemesi üzerine etkisi hala tam olarak netliğe kavuşturulamamıştır.<sup>218</sup> Bazı çalışmalar, periodontitis varlığında vitamin D<sub>3</sub>'ün azaldığını, serum vitamin D<sub>3</sub> düzeyi ve periodontal inflamasyonun şiddeti arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.<sup>7, 113</sup> Aksine, bazı çalışmalar da, agresif

periodontitisli hastalarda serum vitamin D<sub>3</sub> seviyesinin arttığını ve periodontal hastalık şiddeti ve serum vitamin D<sub>3</sub> konsantrasyonu arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>219, 220</sup>

Bu çalışma 2015 yılı kasım ayı ve 2016 yılı mart ayları arasında kliniğe başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. Araştırmada, 32-57 yaşları arasında kronik periodontitisli bireyler, 28-47 yaşları arasındaki kronik gingivitisli bireyler ve 27-41 yaşları arasında sağlıklı kontrol grubunda, serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D, IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP düzeyleri incelenmiştir.

Çalışma grupları, kronik periodontitis, kronik gingivitis ve sağlıklı periodontal dokuya sahip bireylerden oluşturulmuştur. Böylece, hem bu gruplardaki bireylerde serum D vitamini seviyesinin belirlenmesi, hem de D vitamininin periodontal hastalığa etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Derideki vitamin D üretimi miktarı, mevsimlere, enleme ve günün farklı zamanlarında farklı açıyla gelen güneş ışığına bağlıdır.<sup>52</sup> Antonoglou ve ark., 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada farklı mevsimlerde aldıkları kan örneklerinde serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)D değerlerini incelemiş ve serum D vitamini değerlerinin mevsimlere bağlı olarak değiştiğini saptamışlardır.<sup>18</sup> Bu nedenle, bizim çalışmamızda da bireyler aynı dönemde değerlendirilmeye alınmıştır.

Bu çalışmada serum D vitamini seviyesini belirlemek için 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)D değerleri ölçüldü. Ayrıca, inflamatuvar belirteçler olan IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP seviyeleri de incelendi. CRP, inflamatuvar cevabın akut fazında salgılanan ve inflamasyonun anahtar biyobelirteci olarak düşünülen bir proteindir.<sup>159</sup> IL-6, osteoblastlardan salgılanan kemik yapım ve yıkımında rol alan, bağışıklık yanıtını ve inflamatuvar reaksiyonları etkileyen bir sitokindir.<sup>99, 172</sup> TNF- $\alpha$ , monosit ve makrofajlar

tarafından salgılanan, osteoklastları aktive ederek kemik rezorbsiyonuna yol açan proinflamatuvar bir sitokindir.<sup>201-203</sup>

Bu çalışmada, 25(OH)D seviyesini belirlemek için, Kemilüminesan Mikropartikül İmmünassay (CMIA) yöntemi kullanıldı. Ustaalioğlu ve Dirican tarafından yapılan çalışmada, 25(OH)D seviyesini belirlemede kullanılan yöntemler karşılaştırılarak CMIA yönteminin diğerlerine göre daha az numune hacmi ve daha az deneyim gerektirdiği sonucuna varıldı. Ayrıca bu yöntemde ön işlem gerekmediği, daha az emekle daha fazla numune çalışılmasının mümkün olduğu, hız ve kolaylık açısından önemli avantajlar sağlandığı belirtildi.<sup>221</sup> Fakat bu yöntemin bir dezavantajı maliyetinin yüksek olmasıdır.<sup>222</sup> Biz de çalışmamızda hassas ölçümünden dolayı CMIA yöntemini kullandık.

1,25(OH)D<sub>2</sub> seviyesini belirlemede ise Radioimmünassay (RIA) yöntemi kullanıldı. Bu yöntem 26,23-lactone, 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>, 1,25,26(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> gibi 1 alfa hidroksile vitamin D metabolitleri ile etkileşim vermektedir. Bu nedenle %30 daha iyi sonuç elde edilmektedir.<sup>223</sup>

Antonoglou ve ark.<sup>18</sup> tarafından yapılan bir çalışmada serum 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri ile periodontal sağlık arasındaki ilişki incelendi ve serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyesi, periodontal sağlık durumuyla ilişkili bulunurken, 25(OH)D seviyesi ilişkili bulunmadı. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> seviyesi ile periodontal sağlık ile ilişki bulunurken, serum 25(OH)D seviyesi ile periodontal sağlık durumu arasında ilişki bulunmadı. Kronik periodontitisli grupta serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> seviyesi, kronik gingivitis ve sağlıklı gruplara göre anlamlı derecede düşüktü. Serum 25(OH)D seviyeleri ise, üç grupta da D vitamini eksikliği (<20 ng/mL) ve yetersizliği (<30 ng/mL) sınırlarının altındaydı.

Millen ve ark.<sup>224</sup> tarafından yapılan araştırmada, postmenopozal kadınlarda 25(OH)D değeri ile alveol kemik yüksekliği, klinik ataçman seviyesi ve sondalama derinliği arasındaki ilişki 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda, başlangıca göre kıyaslandığında 25(OH)D değeri ve klinik parametreler arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim alışmamızda da benzer şekilde, 25(OH)D seviyesi ile klinik parametreler arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmadı.

Yine Millen ve ark.<sup>216</sup> tarafından, postmenopozal kadınlarda yapılan benzer başka bir çalışmada ise, serum 25(OH)D oranı ve periodontal ölçümler arasındaki ilişki değerlendirildi. Vitamin D'nin dişeti kanaması ve cep derinliği dahil periodontal hastalığın klinik göstergeleriyle ters ilişkili olduğu rapor edilirken, alveol kret yüksekliği ve diş kaybıyla kronik periodontal hastalık arasında ilişki bulunmadığı ileri sürüldü.

Dietrich ve ark.<sup>113</sup> tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada, serum 25(OH)D seviyesi ve dişeti iltihabı arasındaki ilişki incelendi. En yüksek serum 25(OH)D düzeyine sahip olan grupla en düşük 25(OH)D düzeyine sahip olan grup karşılaştırıldığında, serum 25(OH)D seviyesi yüksek olan grupta sondlamada kanama %20 daha az bulundu. Dietrich ve ark. bu çalışmada, artmış serum vitamin D konsantrasyonunun gingivitise karşı oluşan konak duyarlılığında etkili olabileceğini ve bunun da 25(OH)D seviyesi  $\geq 90-100$  nmol/L olduğunda ortaya çıkan anti-inflamatuar etki ile meydana geldiğini ne sürdü.

Hiremath ve ark.<sup>11</sup>'nin, çeşitli dozlarda vitamin D'nin gingivitis üzerine anti-inflamatuar etkilerini değerlendirdiği çalışmada, gingivitis skorlarının vitamin D desteğinin dozuyla orantılı olarak değiştiği ve vitamin D desteğinden sonra önemli anti-inflamatuar etkiler gözlendiği rapor edildi.

Bashutski ve ark.'nın<sup>107</sup> yaptığı longitudinal klinik bir çalışmada, D vitamini yeterli olan ve olmayan bireylerde periodontal cerrahinin sonuçları ve teriparatide uygulanması değerlendirildi. Şiddetli kronik periodontitise sahip 40 bireye cerrahi işlem uygulandı ve 1 yıl takip edildi. Bireylere, günlük Ca ve oral vitamin D desteği ile teriparatide ya da plasebo verildi. Serum 25(OH)D değeri başlangıçta, postop 6.hafta ve 6.ayda değerlendirildi. Başlangıçta D vitamini yetersiz olan ve plasebo alan hastalarda, D vitamini yeterli olanlara göre, klinik ataçman kaybı ve cep derinliğinde azalma önemli derecede daha az bulundu. Postop 1 yıl takip sonucunda, D vitamini yetersizliğinin periodontal cerrahinin sonuçlarını olumsuz etkilediği rapor edildi.

Jimenez ve ark.'nın<sup>225</sup>, plazma 25(OH)D skoru ile periodontitis ve diş kaybı arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptığı çalışmada katılımcılar 20 sene takip edilmiştir. 25(OH)D skoru ve diş kaybı sıklığı arasında doza bağımlı önemli derecede ters ilişki bulundu. 25(OH)D ve periodontitis ilişkisi için de sonuçlar benzerdi. Bu bulgular, vitamin D miktarları ile periodontitis ve diş kaybının düşük insidansı arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür.

Bu çalışmalardan farklı olarak, serum 25(OH)D seviyesi ile periodontal hastalık arasında ilişki bulmamamızın nedeni, Doğu Karadeniz Bölgesi'nin iklim koşulları sebebiyle insanların güneşten daha az faydalanması dolayısıyla grupların hepsinde serum 25(OH)D seviyesinin çok düşük değerlerde olması olabilir. Dietrich ve ark., D vitamininin gingivitis duyarlılığına etkisi olabilmesi için serum 25(OH)D seviyesinin  $\geq 90-100$  nM/L olması gerektiğini bildirmiştir. Bizim çalışma gruplarımızda bu değere sahip birey olmaması nedeni ile bu etki gözlenmemiş olabilir.

Bu çalışmada,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  değerleri ile klinik parametreler ve CRP seviyesi arasında anlamlı ve ters yönlü bir ilişki bulundu ( $p < 0.05$ ).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün periodontal

inflamasyon ve doku yıkımıyla olan negatif ilişkisinin kemik üzerindeki fonksiyonları ve immunomodulator etkisi sebebiyle olduğunu düşünmekteyiz.

Garcia ve ark.<sup>119</sup>'nın postmenopozal kadınlar ve 50-80 yaş arası erkeklerden oluşan orta-şiddetli kronik periodontitise sahip bireyler üzerinde yapmış olduğu çalışmada D vitamini takviyesinin periodontal sağlığa etkisi araştırıldı. Veriler, başlangıçta, 6 ay sonra ve 12 ay sonra alındı. Klinik ölçümler, başlangıçta anlamlı sınırında, 6 ay sonra anlamlı olmakla birlikte 12 ay sonra anlamlı değildi. Klinik parametrelerde, zamanla her iki grupta da iyileşmeler tespit edildi. Kalsiyum ve vitamin D desteğinin periodontal sağlık üzerine olumlu etkiye sahip olduğu ve yüksek dozlarda vitamin D'nin periodontal hastalığın şiddetini azaltıcı yönde etkiye sahip olabileceği sonucuna varıldı.

Alshouibi ve ark.<sup>226</sup>, yaşlı erkeklerde periodontal sağlık ve vitamin D alımı arasındaki ilişkiyi inceledi. Günlük vitamin D alımı 400 IU'den az olanlar, 400 IU'e eşit ya da daha fazla fakat 800 IU'den az olanlar ve 800 IU'e eşit ya da daha fazla olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Çalışma sonunda, toplam vitamin D alımı  $\geq 800$  IU olanlarda, şiddetli periodontal hastalığa yakalanma olasılığının düşük olduğu rapor edilirken, orta-şiddetli alveol kemik kaybı  $< 400$  IU/day alımla ilişkili bulundu. Bu çalışmada vitamin D alımının, periodontal hastalığın ilerlemesine karşı koruyucu olabileceği sonucuna varıldı.

Perayıl ve ark.<sup>227</sup>'nin, vitamin D ve kalsiyum desteğinin dişeti inflamasyonunun azalmasına ve alveol kemik yoğunluğuna etkisini değerlendirdiği araştırmasında, bir gruba vitamin D ve kalsiyum desteği verilirken diğer gruba oral destek verilmedi. Her iki gruba da SRP ve küretaj yapıldı, inflamasyon azaltılıp, standardize edildi. Veriler başlangıçta ve 3 ay sonra toplandı. İki grupta da periodontal parametrelerde ve kemik yoğunluğunda önemli değişiklik gözlemlendi.

Herhangi bir dokuda inflamatuvar cevap oluştuğunda, çeşitli sitokinlerin ekspresyonu genellikle artar ve sonra lokal inflamatuvar cevabı kontrol için down regüle olur. Sitokinlerin sınırsız üretimi, belli hastalıkların başlamasına ya da ilerlemesine neden olabilir. Bu da, iltihaplı alanda, sitokin değerini gözlemleyerek inflamasyonun şiddetini objektif olarak teşhis edebilme olasılığını arttırır. Araştırmacılar, periodontal dokuların hastalık aktivitesini teşhis etmek için, dişeti oluğu sıvısındaki çeşitli inflamatuvar sitokinleri ve periodontal hastalık arasındaki olası ilişkileri araştırmıştır.<sup>190</sup>

Periodontal hastalıklar, dişin destek dokularında yıkıma ve kronik inflamatuvar durumlara yol açabilir. Periodontal hastalıklar, gram negatif bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanır.<sup>228</sup> Bakteriyel enfeksiyon ve barınma, periodontitisin gelişimine aracılık eden enfeksiyöz organizmalara karşı konak yanıtı ve bağışıklık reaksiyonundan dolayı periodontitisin etyolojik faktörüdür.<sup>228</sup> Daha önceki çalışmalar, proinflamatuvar sitokinler olarak TNF- $\alpha$ ,<sup>186</sup> IL-1 $\beta$ ,<sup>191</sup> IL-6 ve IL-8<sup>229</sup>'in rollerini açığa çıkarmıştır. IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler, periodontitisin önemli araçları olarak görülebilir.<sup>191</sup> Bu nedenle, bu çalışmada, IL-6, TNF- $\alpha$  değerleri kronik periodontitis ve gingivitisli hastalarda incelenmiştir.

Teles ve ark.<sup>230</sup> tarafından, kronik periodontitisin tedavi öncesi ve sonrası serum vitamin D, IL-6, TNF- $\alpha$ , adipokin değerleri, klinik ve mikrobiyal parametreler arasındaki ilişkiyi açıklamak için bir çalışma yapıldı. Çalışma sonucunda, IL-6 ile leptin ve vitamin D ile adiponektin arasında pozitif ilişki bulundu. IL-6 ile vitamin D ve leptin ile vitamin D arasında ise negatif ilişki bulundu. Serum analitleri ile klinik ve mikrobiyal parametreler arasında ilişki bulunmadı. Periodontal tedavi sonrasında (6 ay), klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde iyileşme olurken, serum analitleri seviyesinde fark bulunmadı.



Andrukhov ve ark.<sup>231</sup>'nin yapmış olduğu bir çalışmada, vitamin D<sub>3</sub>'ün kandaki stabil formu olan 25(OH)D<sub>3</sub> ve biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)D<sub>3</sub>'ün, periodontal ligament hücreleri tarafından IL-6, IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)'in üretimine etkileri araştırıldı. Çalışma sonunda, vitamin D<sub>3</sub>'ün, periodontal ligament hücreleri tarafından sitokin üretimi yoluyla, periodontal inflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürüldü. Bu bulguya göre, hem 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün hem de 25(OH)D<sub>3</sub>'nin, periodontal hastalıkta inflamatuvar süreci etkileyebileceği düşünülmektedir.

IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar belirteçler, periodontal hastalıkta inflamasyonlu periodontal dokuların dejenerasyonunu tetikleyebilir. Noh ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, periodontitisli hastaların dişeti dokularında IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  değerleri ve bu üç sitokinin birbirleriyle ilişkisi değerlendirildi. IL-8'in diğer sitokinlerden daha yüksek olduğu görüldü. IL-6 ve IL-8 pozitif ilişki gösterirken, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 ile ilişkili değildi.

Yousefimanesh ve ark.<sup>232</sup>'nin araştırmasında, TNF- $\alpha$ 'nın periodontal dokuların yıkımındaki önemini açıklamak için, kronik periodontitisli ve sağlıklı kontrol grubunun tükürük örnekleri incelendi. İki grup arasında TNF- $\alpha$  değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). TNF- $\alpha$  ve klinik parametreler arasında da önemli bir ilişki gözlenmedi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, TNF- $\alpha$  değeri ile gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Leishman ve ark.<sup>233</sup>'nin, deneysel gingivitise verilen lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için sekiz bayan hastada yaptığı çalışmada, 21 gün gingivitis ve 14 gün iyileşme fazı oluşturuldu. Çalışmanın başlangıcında, gingivitis esnasında ve iyileşme sonrasında, DOS, tükürük ve serum örnekleri toplandı. Deneysel fazda DOS'ta sitokinlerin seviyesinde önemli değişiklikler yokken, iyileşme fazında,

IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyesinin başlangıç değerine göre önemli derecede azaldığı rapor edildi ( $p= 0.003$ ,  $p=0.025$  ve  $p= 0.007$ ).

CRP, inflamasyonun akut faz yanıtının ölçüsünü yansıtan bir plazma proteindir ve bu yanıtın gözlenmesinde tercih edilen göstergelerden biridir.<sup>234</sup> Periodontal hastalığın tahmini ve erken tanısı için kullanılabilir.<sup>235</sup> CRP ve periodontal hastalığın şiddeti arasındaki pozitif ilişkiyi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra CRP düzeyinin azaldığını gösteren pek çok çalışma vardır.<sup>236-240</sup>

Podzimek ve ark.<sup>241</sup> tarafından, kronik periodontitis, agresif periodontitis, gingivitis ve diş eti çekilmesi olan hastalarda periferik kan örneklerinde, CRP'nin sistemik değerini değerlendirmeyi ve periodontal klinik parametrelerle ilişkisini karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışma yapıldı. Çalışma sonucunda, CRP düzeyinin periodontal hastalığın şiddetiyle arttığı öne sürüldü. Dişeti çekilmesi olan grupta, düşük CRP düzeyi tespit edilirken, kronik periodontitisli ve gingivitisli grupta CRP düzeyinin arttığı, agresif periodontitisli grupta ise, en yüksek değerde olduğu rapor edildi.

Başka bir çalışmada, Jayaprakash ve ark.<sup>239</sup> tarafından, gingivitis ve kronik periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin CRP düzeyine etkisini araştırıldı. Bu çalışmaya göre, gingivitis ve sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, kronik periodontitisli grupta daha yüksek CRP değeri bulundu. Periodontal tedaviden 3 ay sonra, kronik gingivitisli ve kronik periodontitisli grupta CRP değerinde azalma olduğu gösterildi.

Shojaee ve ark.<sup>235</sup>'nin, periodontal hastalıklı bireyler ve sağlıklı kontrol grubu arasında tükürük CRP düzeyini karşılaştıran çalışmasında, yapılan analiz sonucunda, periodontitisli hastalar ve sağlıklı grup arasında CRP konsantrasyonunda istatistiksel olarak önemli fark bulunurken ( $p = 0.045$ ), gingivitisli ve sağlıklı bireylerde, periodontitislilerden daha düşük CRP düzeyi bulundu.

Bu çalışmalardan farklı olarak, Antonoglou ve ark.'nın 2015 yılında kronik periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerle yaptığı çalışmada CRP değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı. Bu durumun, çalışmamıza dahil edilen bireylerin hastalığının akut dönemde olmaması sebebiyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerleri belli zaman aralığında ölçülüp, farklı aylardaki farklı güneş açılarının derideki D vitamini üretme kapasitesini değiştirmesi önlenmeye çalışıldı. Ancak, giyinme tarzı, kapalı-açık mekanlarda çalışma, beslenme şartları gibi uzun dönemde D vitamini eksikliğine sebep olabilecek durumların değişmediğini varsaymış olursak bile, sonuçlar uzun dönemi yansıtmamaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, KP grubunun D vitamini değeri, sağlıklı ve KG grubuna göre daha düşüktür. Bu durum bize, D vitamini eksikliğinin periodontal hastalığın şiddetini arttıran nedenlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Periodontal olarak sağlıklı bireylerle, kronik gingivitis ve kronik periodontitisli bireylerin 25(OH)D değeri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değeri ise, kronik periodontitis grubunda, kronik gingivitis ve sağlıklı gruba göre düşük bulundu.

2. Bölgenin iklim şartlarına bağlı olarak, güneşten daha az faydalanılması nedeni ile, araştırdığımız tüm gruplarda ortalama D vitamini seviyesi, D vitamini eksikliği sınırının altındaydı.

3. Gruplar arasında, CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

4. Klinik parametreler incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardı ( $p<0.05$ ) ve KP grubunda diğer gruplara göre değerler daha yüksekti.

5. 25(OH)D değeri ile laboratuvar bulguları ve klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

6. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerleri ile PI, BOP, SCD, KAS, GI ve CRP arasında anlamlı ve ters yönlü bir ilişki bulunmuştur. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerleri artarken belirtilen değişkenler azalmaktadır.

Çalışmamızın sonucu, D vitamini eksikliğinin periodontal sağlık üzerine olumsuz etkisi olduğu fikrini desteklemektedir. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yıllık güneşe daha az maruz kalınması nedeni ile güneşten daha az yararlanılmakta ve buna bağlı olarak D vitamini eksikliği daha fazla görülmektedir. Bu bölgede yaşayan insanlara D vitamini takviyesinin yapılmasının periodontal hastalığa yakalanma riskin azaltmada faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 1997, 14: 216-248.
2. Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, Zick Y. A Molecular Basis for Insulin Resistance elevated serine/threonine phosphorylation of irs-1 and irs-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272: 29911-29918.
3. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology*, 1996, 1: 821-878.
4. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of periodontology*, 1992, 63: 322-331.
5. Wang PL, Ohura K, Fujii T, Oido-Mori M, Kowashi Y, Kikuchi M, Suetsugu Y, Tanaka J. DNA microarray analysis of human gingival fibroblasts from healthy and inflammatory gingival tissues. *Biochemical and biophysical research communications*, 2003, 305: 970-973.
6. Hassell TM, Harris EL. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1995, 6: 319-342.
7. 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. *The American journal of clinical nutrition*, 2004, 80: 108-113.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D

- deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96: 1911-1930.
9. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*, 2008, 87: 1080S-1086S.
  10. Aşan E, Korkusuz P. Periodonsiyumun Gelişimi ve Histolojisi. İçinde: Çağlayan G (editör). *Periodontoloji*, 1.Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2010: 26-33.
  11. Hiremath VP, Rao CB, Naik V, Prasad K. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: a dose-response randomised control trial. *Oral Health Prev Dent*, 2013, 11: 61-69.
  12. Ciancio SG. Current status of indices of gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 1986, 13: 375-378.
  13. Caton J. Biological and measurement issues critical to design of gingivitis trials. *Journal of periodontal research*, 1992, 27: 364-368.
  14. Hinrichs JE, Novak MJ. Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. In: Newman MG (ed). 11<sup>th</sup> ed. *Epidemiology of Periodontal Diseases. Carranza's Clinical Periodontology*. Saunders Elsevier, 2012: 34-64.
  15. Kırzioğlu FY, Kılınç G. Periodontal Hastalıkların Epidemiyolojisi. İçinde: Çağlayan G (editör). *Periodontoloji*, 1.Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2010: 204-220.
  16. Fiorellini JP, Kim DM, Uzel NG. Clinical Features of Gingivitis. In: Carranza FA, Forrest JL, Kenney EB, Klokkevold PR, Newman MG, Novak MJ, Preshaw P, Takei HH (eds). *Carranza's Clinical Periodontology*, 11<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, 2012: 76-83.

17. Fiorellini JP, Kim DM, Uzel NG. Gingival Inflammation. In: Carranza FA, Forrest JL, Kenney EB, Klokkevold PR, Newman MG, Novak MJ, Preshaw P, Takei HH (eds). *Carranza's Clinical Periodontology*, 11<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, 2012: 71-75.
18. Antonoglou G, Knuuttila M, Niemelä O, Raunio T, Karttunen R, Vainio O, Hedberg P, Ylöstalo P, Tervonen T. Low serum level of 1,25(OH)<sub>2</sub>D is associated with chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 2015, 50: 274-280.
19. Bikle DD. Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep*, 2012, 10: 151-159.
20. Anand N, Chandrasekaran S, Rajput NS. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2013, 17: 302.
21. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357: 266-281.
22. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289: F8-F28.
23. Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci*, 2009, 51: 11-20.
24. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*, 2005, 26: 662-687.
25. Makishima M, Yamada S. Targeting the vitamin D receptor: advances in drug discovery. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2005, 15: 1133-1145.
26. Jones G, Strugnell SA, Deluca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological reviews*, 1998, 78: 1193-1231.
27. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of Cytochrome P450 2R1 a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278: 38084-38093.

28. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, Dominguez CE, Jurutka PW. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1998, 13: 325-349.
29. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006, 98: 451-459.
30. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008, 117: 503-511.
31. Ardeniz Ö. Vitamin D ve İmmün Sistem. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2008, 28: 198-205.
32. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D 3: basic concepts. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2005, 97: 93-101.
33. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2007, 460: 213-217.
34. Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2012, 36: 9S-19S.
35. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*, 2006, 84: 18-28.



36. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96: 53-58.
37. Brannon PM, Picciano MF. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annual review of nutrition*, 2011, 31: 89-115.
38. Hewison M, Adams JS. Vitamin D insufficiency and skeletal development in utero. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010, 25: 11-13.
39. Ganji V, Zhang X, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the US population based on assay-adjusted data. *The Journal of nutrition*, 2012, 142: 498-507.
40. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DJ, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *British Journal of Nutrition*, 2012, 108: 1557-1561.
41. Clemens T, Henderson S, Adams J, Holick M. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>. *The Lancet*, 1982, 319: 74-76.
42. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, Misselwitz J, Klaus G, Kuwertz-Bröking E, Fehrenbach H. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365: 410-421.
43. Manicourt DH, Devogelaer JP. Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor

- activities during summer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 3893-3899.
44. Hossein-nezhad A, Holick MF. In *Vitamin D for health: a global perspective*, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier: 2013; 720-755.
  45. F Holick M. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Current drug targets*, 2011, 12: 4-18.
  46. van den Berg G, van Eijsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJ. Suboptimal maternal vitamin D status and low education level as determinants of small-for-gestational-age birth weight. *European journal of nutrition*, 2013, 52: 273-279.
  47. Godar DE, Pope SJ, Grant WB, Holick MF. Solar UV Doses of Young Americans and Vitamin D3 Production. *Environmental health perspectives*, 2012, 120: 139.
  48. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation*, 1985, 76: 1536.
  49. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013, 5: 111-148.
  50. Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, 92: 3124-3126.
  51. Tian XQ, Chen TC, Matsuoka L, Wortsman J, Holick M. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268: 14888-14892.
  52. Holick MF. Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. İçinde: *Vitamin D*, Springer, 2010: 3-33.

53. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 1995, 61: 638S-645S.
54. Urbain P, Singler F, Ihorst G, Biesalski HK, Bertz H. Bioavailability of vitamin D2 from UV-B-irradiated button mushrooms in healthy adults deficient in serum 25-hydroxyvitamin D: A randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*, 2011, 65: 965-971.
55. Mau JL, Chen PR, Yang JH. Ultraviolet irradiation increased vitamin D2 content in edible mushrooms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1998, 46: 5269-5272.
56. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *The American journal of clinical nutrition*, 2003, 77: 1478-1483.
57. Lightwood R, Sheldon W, Harris C. Hypercalcaemia in infants and vitamin D. *Br Med J*, 1956, 2: 149-149.
58. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*, 2006, 116: 2062-2072.
59. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 2004, 80: 1678S-1688S.
60. Biancuzzo RM, Young A, Bibuld D, Cai MH, Winter MR, Klein EK, Ameri A, Reitz R, Salameh W, Chen TC. Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *The American journal of clinical nutrition*, 2010, 91: 1621-1626.

61. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89: 5387-5391.
62. Trang HM, Cole D, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *The American journal of clinical nutrition*, 1998, 68: 854-858.
63. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *The American journal of clinical nutrition*, 2006, 84: 694-697.
64. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmus E, Carnevale V, Scillitani A, Minisola S. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 3015-3020.
65. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 96: E447-E452.
66. Leventis P, Kiely P. The tolerability and biochemical effects of high- dose bolus vitamin D2 and D3 supplementation in patients with vitamin D insufficiency. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2009, 38: 149-153.
67. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 2012, 95: 1357-1364.

68. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 677-681.
69. Thacher TD, Obadofin MO, O'Brien KO, Abrams SA. The effect of vitamin D2 and vitamin D3 on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 94: 3314-3321.
70. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 2716-2721.
71. Rapuri P, Gallagher J, Haynatzki G. Effect of vitamins D2 and D3 supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter. *Calcified tissue international*, 2004, 74: 150-156.
72. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 94: 26-34.
73. Kıdır M. D vitamininin immün sistem, deri ve kanser ile ilişkisi. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 2013, 20.
74. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 2012, 33: 456-492.
75. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 2011, 54.
76. Özkan B. Nutritional rickets-review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2010, 2: 137-143.

77. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2010, 21: 375-384.
78. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95: 471-478.
79. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human B cell differentiation. *The Journal of Immunology*, 2007, 179: 1634-1647.
80. Penna G, Adorini L. 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *The Journal of Immunology*, 2000, 164: 2405-2411.
81. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cellular immunology*, 2005, 233: 115-124.
82. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*, 2001, 15: 2579-2585.
83. Ponsonby AL, McMichael A, Van Der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*, 2002, 181: 71-78.
84. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*, 2001, 358: 1500-1503.
85. Krishnan AV, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17: R19–R38.

86. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9: 941-955.
87. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006, 92: 60-64.
88. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol*, 2005, 289: F8–F28.
89. Stern PH, Phillips TE, Mavreas T. Bioassay of 1, 25-dihydroxyvitamin D in human plasma purified by partition, alkaline extraction, and high-pressure chromatography. *Analytical biochemistry*, 1980, 102: 22-30.
90. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D Binding Protein (Gc-Globulin). *Endocrine Reviews*, 1989, 10: 294-307.
91. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, 1999, 277: F157–F175.
92. Norman AW, Olivera CJ, Barreto Silva FR, Bishop JE. A specific binding protein/receptor for 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is present in an intestinal caveolae membrane fraction. *Biochemical and biophysical research communications*, 2002, 298: 414-419.
93. Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, Zanello LP, Norman AW. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 $\alpha$ , 25 (OH) 2-vitamin D<sub>3</sub> in vivo and in vitro. *Molecular Endocrinology*, 2004, 18: 2660-2671.
94. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American journal of clinical nutrition*, 1999, 69: 842-856.

95. Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanisms. *Journal of cellular biochemistry*, 2003, 88: 332-339.
96. Andresen C, Olson E, Nduaka C, Pero R, Bagi CM. Action of calciotropic hormones on bone metabolism-role of vitamin D3 in bone remodeling events. *American Journal of Immunology*, 2006, 2: 40-51.
97. Lacey D, Timms E, Tan HL, Kelley M, Dunstan C, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998, 93: 165-176.
98. Wong BR, Josien R, Lee SY, Sauter B, Li HL, Steinman RM, Choi Y. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *The Journal of experimental medicine*, 1997, 186: 2075-2080.
99. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki S, Matsuda T, Hirano T. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *The Journal of Immunology*, 1990, 145: 3297-3303.
100. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*, 1999, 397: 315-323.
101. de Brito Junior RB, Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, de Souza AP, Barros SP. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease. *J Periodontol*, 2004, 75: 1090-1095.
102. Stein S, Livada R, Tipton D. Re- evaluating the role of vitamin D in the periodontium. *Journal of periodontal research*, 2014, 49: 545-553.



103. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *Journal of cellular biochemistry*, 2003, 89: 771-777.
104. Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT. Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells. *Endocrinology*, 1998, 139: 4743-4743.
105. Kondo T, Kitazawa R, Maeda S, Kitazawa S.  $1\alpha$ , 25 dihydroxyvitamin D3 rapidly regulates the mouse osteoprotegerin gene through dual pathways. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2004, 19: 1411-1419.
106. Uchiyama Y, Higuchi Y, Takeda S, Masaki T, Shira-Ishi A, Sato K, Kubodera N, Ikeda K, Ogata E. ED-71, a vitamin D analog, is a more potent inhibitor of bone resorption than alfacalcidol in an estrogen-deficient rat model of osteoporosis. *Bone*, 2002, 30: 582-588.
107. Bashutski J, Eber R, Kinney J, Benavides E, Maitra S, Braun T, Giannobile W, McCauley L. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *Journal of dental research*, 2011, 90: 1007-1012.
108. Hofbauer LC, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cells is stimulated by vitamin D, bone morphogenetic protein-2, and cytokines. *Biochemical and biophysical research communications*, 1998, 250: 776-781.
109. Erben RG, Bromm S, Stangassinger M. Therapeutic Efficacy of  $1\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 and Calcium in Osteopenic Ovariectomized Rats: Evidence for a Direct Anabolic Effect of  $1\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 on Bone. *Endocrinology*, 1998, 139: 4319-4328.

110. Wang DS, Miura M, Demura H, Sato K. Anabolic effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on osteoblasts are enhanced by vascular endothelial growth factor produced by osteoblasts and by growth factors produced by endothelial cells. *Endocrinology*, 1997, 138: 2953-2962.
111. Pols H, van Leeuwen J. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. *Current pharmaceutical design*, 2004, 10: 2535-2555.
112. Montecino M, Stein GS, Cruzat F, Marcellini S, Stein JL, Lian JB, Van Wijnen AJ, Arriagada G. An architectural perspective of vitamin D responsiveness. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2007, 460: 293-299.
113. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *The American journal of clinical nutrition*, 2005, 82: 575-580.
114. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *The Journal of Immunology*, 2012, 188: 2127-2135.
115. Colin E, Asmawidjaja P, Van Hamburg J, Mus A, van Driel M, Hazes J, Van Leeuwen J, Lubberts E. 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2010, 62: 132-142.
116. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K, Yamada N, Hata M, Yamane J, Terada N. The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *Journal of dental research*, 2009, 88: 633-638.
117. Lubberts E, Joosten LA, Chabaud M, van den Bersselaar L, Oppers B, Coenen-de Roo CJ, Richards CD, Miossec P, van den Berg WB. IL-4 gene therapy for

- collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *The Journal of clinical investigation*, 2000, 105: 1697-1710.
118. Nonn L, Peng L, Feldman D, Peehl DM. Inhibition of p38 by vitamin D reduces interleukin-6 production in normal prostate cells via mitogen-activated protein kinase phosphatase 5: implications for prostate cancer prevention by vitamin D. *Cancer research*, 2006, 66: 4516-4524.
119. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Anderson Spearie CL, Langenwalter EM, Shannon WD, Deych E, Mueller C. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 2011, 82: 25-32.
120. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein M, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporosis international*, 2006, 17: 441-446.
121. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population- based 3- year intervention study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2004, 19: 370-378.
122. Sato Y, Iwamoto J, Honda Y. Vitamin D deficiency-induced vertebral fractures may cause stooped posture in Parkinson disease. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2011, 90: 281-286.
123. Bours SP, van Geel TA, Geusens PP, Janssen MJ, Janzing HM, Hoffland GA, Willems PC, van den Bergh JP. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96: 1360-1367.

124. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87: 4431-4437.
125. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children (review). *Evid-Based Child Health*, 2011, 7: 294–386.
126. Cozzolino M, Lu Y, Finch J, Slatopolsky E, Dusso AS. p21 WAF1 and TGF- $\alpha$  mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium. *Kidney international*, 2001, 60: 2109-2117.
127. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition*, 2003, 89: 552-572.
128. von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nature immunology*, 2010, 11: 344-349.
129. Martelli FS, Martelli M, Rosati C, Fanti E. Vitamin D: relevance in dental practice. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2014, 11: 15-19.
130. Says UC. More Than Half the World's Population Gets Insufficient Amounts of Vitamin D [Vitamin D Council Web site]. 15 July 2010. Available at: <http://www.vitamindcouncil.org/about-vitamin-d/vitamin-d-deficiency/#ref676>.
131. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Experimental Biology and Medicine*, 2010, 235: 1034-1045.
132. Reddy MS, Morgan SL. Decreased bone mineral density and periodontal management. *Periodontology 2000*, 2013, 61: 195-218.

133. Kribbs PJ, Smith DE, Chesnut CH. Oral findings in osteoporosis. Part I: Measurement of mandibular bone density. *The Journal of prosthetic dentistry*, 1983, 50: 576-579.
134. Chesnut III CH, Smith DE, Kribbs P. Oral findings in osteoporosis. II: Relationship between residual ridge and alveolar bone resorption and generalized skeletal osteopenia. *The Journal of prosthetic dentistry*, 1983, 50: 719-724.
135. Kribbs PJ, Chesnut CH, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *The Journal of prosthetic dentistry*, 1989, 62: 703-707.
136. Kribbs PJ, Chesnut CH, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. *The Journal of prosthetic dentistry*, 1990, 63: 86-89.
137. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, 311: 1770-1773.
138. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, Sinigaglia F, Panina-Bordignon P. Inhibition of IL-12 production by 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *Journal of Clinical Investigation*, 1998, 101: 252.
139. Clairmont A, Tessmann D, Stock A, Nicolai S, Stahi W, Sies H. Short Communication: Induction of gap junctional intercellular communication by vitamin D in human skin fibroblasts is dependent on the nuclear vitamin D receptor. *Carcinogenesis*, 1996, 17: 1389-1391.

140. Gniadecki R, Gajkowska B, Hansen M. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 stimulates the assembly of adherens junctions in keratinocytes: involvement of protein kinase C. *Endocrinology*, 1997, 138: 2241-2248.
141. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at 'old' vitamin D. *Journal of Endocrinology*, 2008, 198: 261-269.
142. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, Lin R, Hanrahan JH, Mader S. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *The Journal of Immunology*, 2004, 173: 2909-2912.
143. Weber G, Heilborn JD, Jimenez CIC, Hammarsjo A, Törmä H, Stahle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 2005, 124: 1080-1082.
144. Yim S, Dhawan P, Rangunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D 3. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2007, 6: 403-410.
145. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, Davidson RN, Sørensen OE, Kampmann B, Griffiths CJ. IFN- $\gamma$ - and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. *The Journal of Immunology*, 2007, 178: 7190-7198.
146. Xu H, Soruri A, Gieseler R, Peters J. 1, 25- Dihydroxyvitamin D3 Exerts Opposing Effects to IL- 4 on MHC Class- II Antigen Expression, Accessory Activity, and Phagocytosis of Human Monocytes. *Scandinavian journal of immunology*, 1993, 38: 535-540.
147. Hildebolt CF. Effect of vitamin D and calcium on periodontitis. *Journal of periodontology*, 2005, 76: 1576-1587.

148. Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple LL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 1999, 70: 1032-1038.
149. Inagaki K, Krall EA, Fleet JC, Garcia RI. Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study. *Journal of periodontology*, 2003, 74: 161-167.
150. Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontology 2000*, 2007, 43: 102-132.
151. Boggess KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo Jr CA. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *Journal of periodontology*, 2011, 82: 195-200.
152. Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res*, 2013, 92: 689-693.
153. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 1057-1066.
154. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S, Civitelli R. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *Journal of periodontology*, 2004, 75: 811-816.
155. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, Dixon DA, Langenwalter EM, Mueller C, Civitelli R. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 2009, 80: 1433-1439.
156. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, Giannobile WV, McCauley LK. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363: 2396-2405.

157. Bansal T, Pandey A, Deepa D, Asthana AK. C-reactive protein (CRP) and its association with periodontal disease: a brief review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014, 8: ZE21.
158. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.*, 2004, 279: 48487-48490.
159. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Andreini B, Metelli MR, Giovannini L, Palla R. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney International*, 2000, 58: S96-S103.
160. Ebersole JL, Cappelli D. Acute- phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000*, 2000, 23: 19-49.
161. Bennett J, Plum F. The acute phase response. Cecil textbook of Medicine Edition 20th. Saunders. *Philadelphia*, 1996, 2: 1535-1537.
162. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, Amorim da Silva R, Silva Pereira MN, Lima TL, Barreto ML. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *Journal of periodontology*, 2011, 82: 969-978.
163. Lopez R, Baelum V, Hedegaard CJ, Bendtzen K. Serum levels of C-reactive protein in adolescents with periodontitis. *J Periodontol*, 2011, 82: 543-549.
164. Gani DK, Lakshmi D, Krishnan R, Emmadi P. Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2009, 13: 69.
165. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. The acute phase response and C-reactive protein. Oxford textbook of Medicine Edition 3<sup>rd</sup>. Oxford university press. New York. 1996: 1527-1533.



166. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow J. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *Journal of dental research*, 2000, 79: 49-57.
167. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, Nardin ED. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of periodontology*, 2001, 72: 1221-1227.
168. Ebersole J, Machen R, Steffen M, Willmann D. Systemic acute- phase reactants, C- reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 1997, 107: 347-352.
169. Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergström KG, Åsman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *Journal of periodontology*, 1999, 70: 1355-1360.
170. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Dillen PMW-v, Velden UVD. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 1528-1534.
171. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Archives of internal medicine*, 2003, 163: 1172-1179.
172. Hirano T. Interleukin-6. In: The cytokine hand-book. 1<sup>st</sup> ed. Thomson A (ed). New York: Academic Press, 1991: 169-190.
173. Bartold PM, Haynes DR. Interleukin- 6 production by human gingival fibroblasts. *Journal of periodontal research*, 1991, 26: 339-345.
174. Kono Y, Beagley K, Fujihashi K, McGhee J, Taga T, Hirano T, Kishimoto T, Kiyono H. Cytokine regulation of localized inflammation. Induction of activated B

- cells and IL-6-mediated polyclonal IgG and IgA synthesis in inflamed human gingiva. *The Journal of Immunology*, 1991, 146: 1812-1821.
175. Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K. Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)-expressing cells in human inflamed gingiva by combined in situ hybridization and immunohistochemistry. *Immunology*, 1992, 76: 42.
176. Fujihashi K, Beagley K, Kono Y, Aicher W, Yamamoto M, DiFabio S, Xu-Amano J, McGhee J, Kiyono H. Gingival mononuclear cells from chronic inflammatory periodontal tissues produce interleukin (IL)-5 and IL-6 but not IL-2 and IL-4. *The American journal of pathology*, 1993, 142: 1239.
177. Gemmell E, Seymour G. Interleukin 1, interleukin 6 and transforming growth factor-  $\beta$  production by human gingival mononuclear cells following stimulation with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *Journal of periodontal research*, 1993, 28: 122-129.
178. Yamazaki K, Nakajima T, Gemmell E, Polak B, Seymour GJ, Hara K. IL- 4- and IL- 6- producing cells in human periodontal disease tissue. *Journal of oral pathology & medicine*, 1994, 23: 347-353.
179. Fujihashi K, Kono Y, Beagley K, Yamamoto M, McGhee J, Mestecky J, Kiyono H. Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *Journal of periodontology*, 1993, 64: 400-406.
180. Löwik C, Van der Pluijm G, Bloys H, Hoekman K, Bijvoet O, Aarden L, Papapoulos S. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 1989, 162: 1546-1552.

181. Kurihara N, Bertolini D, Suda T, Akiyama Y, Roodman GD. IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *The Journal of Immunology*, 1990, 144: 4226-4230.
182. Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science*, 1993, 260: 626-627.
183. Ohsaki Y, Takahashi S, Scarcez T, Demulder A, Nishihara T, Williams R, Roodman GD. Evidence for an autocrine/paracrine role for interleukin-6 in bone resorption by giant cells from giant cell tumors of bone. *Endocrinology*, 1992, 131: 2229-2234.
184. Geivelis M, Turner D, Pederson E, Lamberts B. Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *Journal of periodontology*, 1993, 64: 980-983.
185. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, Tamer MN, Orhan H, Ay ZY, Öztürk Tonguç M. Pro- inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *Journal of clinical periodontology*, 2011, 38: 8-16.
186. Vernal R, Dezerega A, Dutzan N, Chaparro A, León R, Chandía S, Silva A, Gamonal J. RANKL in human periapical granuloma: possible involvement in periapical bone destruction. *Oral diseases*, 2006, 12: 283-289.
187. Cazalis J, Tanabe S-i, Gagnon G, Sorsa T, Grenier D. Tetracyclines and chemically modified tetracycline-3 (CMT-3) modulate cytokine secretion by lipopolysaccharide-stimulated whole blood. *Inflammation*, 2009, 32: 130-137.
188. Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, Golub LM, Brown DL, Mäntylä P. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis,

- diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of medicine*, 2006, 38: 306-321.
189. Birkedal- Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of periodontal research*, 1993, 28: 500-510.
190. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1998, 9: 248-266.
191. Bastos M, Lima J, Vieira P, Mestnik M, Faveri M, Duarte P. TNF-  $\alpha$  and IL- 4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral diseases*, 2009, 15: 82-87.
192. Dongari-Bagtzoglou AI, Ebersole JL. Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *Journal of periodontology*, 1998, 69: 899-910.
193. César- Neto J, Duarte P, De Oliveira M, Tambeli C, Sallum E, Nociti F. Smoking modulates interleukin- 6: interleukin- 10 and RANKL: osteoprotegerin ratios in the periodontal tissues. *Journal of periodontal research*, 2007, 42: 184-191.
194. Vieira Ribeiro F, de Mendonça AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 2011, 82: 1187-1196.
195. Javed F, Al-Askar M, Al-Hezaimi K. Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of periodontitis patients with and without type 2 diabetes: a literature review. *Journal of periodontology*, 2012, 83: 156-161.
196. Whicher J, Evans S. Cytokines in disease. *Clinical chemistry*, 1990, 36: 1269-1281.

197. Elias JA, Gustilo K, Baeder W, Freundlich B. Synergistic stimulation of fibroblast prostaglandin production by recombinant interleukin 1 and tumor necrosis factor. *The Journal of Immunology*, 1987, 138: 3812-3816.
198. Meikle MC, Atkinson SJ, Ward RV, Murphy G, Reynolds JJ. Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: Evidence that breakdown is mediated by metal loproteinases. *Journal of periodontal research*, 1989, 24: 207-213.
199. Chaudhary LR, Spelsberg TC, Riggs BL. Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha: lack of regulation by 17 beta-estradiol. *Endocrinology*, 1992, 130: 2528-2534.
200. Alexander M, Damoulis P. The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Current opinion in periodontology*, 1993: 39-53.
201. Pluijm GVD, Most W, Wee-Pals LVD, Groot HD, Papapoulos S, Löwik C. Two Distinct Effects of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor-a on Osteoclast Development and Subsequent Resorption of Mineralized Matrix. *Endocrinology*, 1991, 129: 1596-1604.
202. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*, 1986, 319: 516-518.
203. Johnson R, Boyce B, Mundy G, Roodman GD. Tumors Producing Human Tumor Necrosis Factor Induce Hypercalcemia and Osteoclastic Bone Resorption in Nude Mice. *Endocrinology*, 1989, 124: 1424-1427.
204. Mundy G. Local factors in bone remodeling. *Recent progress in hormone research*, 1989, 45: 507.

205. Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L. The Role of the Host Response in Periodontal Disease Progression: Implications for Future Treatment Strategies. *Journal of periodontology*, 1993, 64: 792-806.
206. Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Amanuma R, Yamazaki K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clinical & Experimental Immunology*, 2006, 144: 35-40.
207. Oates T, Graves D, Cochran D. Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL- 1/TNF-  $\alpha$  antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 2002, 29: 137-143.
208. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves D. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *The Journal of Immunology*, 1998, 160: 403-409.
209. Stashenko P, Dewhirst FE, Rooney ML, Desjardins LA, Heeley JD. Interleukin-  $1\beta$  is a potent inhibitor of bone formation in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1987, 2: 559-565.
210. Nguyen L, Dewhirst F, Hauschka P, Stashenko P. Interleukin-1 beta stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. *Lymphokine and cytokine research*, 1991, 10: 15-21.
211. Tatakis D. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *Journal of periodontology*, 1993, 64: 416-431.
212. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral diseases*, 2004, 10: 311-318.
213. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 2008, 79: 1569-1576.

214. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 1997, 14: 9-11.
215. Kornman KS. Microbiology and the etiology of periodontal diseases. Wilson TG and Kornman KS (eds). *Fundamentals of Periodontics*. Quintessence Publishing Company. Chicago, 1996, 59.
216. Millen AE, Hovey KM, LaMonte MJ, Swanson M, Andrews CA, Kluczynski MA, Genco RJ, Wactawski-Wende J. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *Journal of periodontology*, 2013, 84: 1243-1256.
217. Hayes C, Nashold F, Spach K, Pedersen L. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cellular And Molecular Biology*, 2003, 49: 277-300.
218. Stein SH, Livada R, Tipton DA. Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium. *J Periodontal Res*, 2014, 49: 545-553.
219. Liu K, Meng H, Tang X, Xu L, Zhang L, Chen Z, Shi D, Feng X, Lu R. Elevated plasma calcifediol is associated with aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*, 2009, 80: 1114-1120.
220. Liu K, Meng H, Lu R, Xu L, Zhang L, Chen Z, Shi D, Feng X, Tang X. Initial periodontal therapy reduced systemic and local 25-hydroxy vitamin D3 and Interleukin-1 $\beta$  in patients with aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*, 2010, 81: 260-266.
221. Ustaalioglu YE, Dirican M. Plazma 25-OH Vitamin D Ölçümünde HPLC, CMIA ve ECLIA Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2015, 41: 53-58.
222. Zerwekh JE. The measurement of vitamin D: analytical aspects. *Annals of clinical biochemistry*, 2004, 41: 272-281.

223. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*, 2009, 19: 73-78.
224. Millen AE, Andrews CA, LaMonte MJ, Hovey KM, Swanson M, Genco RJ, Wactawski-Wende J. Vitamin D status and 5-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study. *J Periodontol*, 2014, 85: 1321-1332.
225. Jimenez M, Giovannucci E, Kaye EK, Joshipura KJ, Dietrich T. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. *Public health nutrition*, 2014, 17: 844-852.
226. Alshouibi E, Kaye E, Cabral H, Leone C, Garcia R. Vitamin D and periodontal health in older men. *Journal of dental research*, 2013, 92: 689-693.
227. Perayil J, Menon KS, Kurup S, Thomas AE, Fenol A, Vyloppillil R, Bhaskar A, Megha S. Influence of Vitamin D & Calcium Supplementation in the Management of Periodontitis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2015, 9: ZC35-38.
228. Van Dyke T, Serhan C. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of dental research*, 2003, 82: 82-90.
229. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontologica Scandinavica*, 2001, 59: 167-173.
230. Teles FR, Teles RP, Martin L, Socransky SS, Haffajee AD. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 2012, 83: 1183-1191.
231. Andrukhov O, Andrukhova O, Hulan U, Tang Y, Bantleon HP, Rausch-Fan X. Both 25-hydroxyvitamin-D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> reduces



- inflammatory response in human periodontal ligament cells. *PLoS One*, 2014, 9: e90301.
232. Yousefimanesh H, Maryam R, Mahmoud J, Mehri GB, Mohsen T. Evaluation of salivary tumor necrosis factor-alpha in patients with the chronic periodontitis: A case-control study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2013, 17: 737.
233. Leishman SJ, Seymour GJ, Ford PJ. Local and systemic inflammatory responses to experimentally induced gingivitis. *Disease markers*, 2013, 35: 543-549.
234. Ramamoorthy RD, Nallasamy V, Reddy R, Esther N, Maruthappan Y. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2012, 4: 422.
235. Shojaee M, Golpasha MF, Maliji G, Bijani A, Mir SMA, Kani SNM. C-reactive protein levels in patients with periodontal disease and normal subjects. *International journal of molecular and cellular medicine*, 2013, 2: 151.
236. Goyal L, Bey A, Gupta N, Sharma VK. Comparative evaluation of serum C-reactive protein levels in chronic and aggressive periodontitis patients and association with periodontal disease severity. *Contemporary clinical dentistry*, 2014, 5: 484.
237. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 2008, 35: 741-747.
238. Eickholz P, Siegelin Y, Scharf S, Schacher B, Oremek GM, Sauer-Eppel H, Schubert R, Wohlfeil M. Non-surgical periodontal therapy decreases serum elastase levels in aggressive but not in chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 2013, 40: 327-333.

239. Jayaprakash D, Aghanashini S, Vijayendra RR, Chatterjee A, Rosh RM, Bharwani A. Effect of periodontal therapy on C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid of patients with gingivitis and chronic periodontitis: A clinical and biochemical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2014, 18: 456.
240. Pradeep A, Manjunath R, Kathariya R. Progressive periodontal disease has a simultaneous incremental elevation of gingival crevicular fluid and serum CRP levels. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 2010, 1: 133-138.
241. Podzimek S, Mysak J, Janatova T, Duskova J. C-reactive protein in peripheral blood of patients with chronic and aggressive periodontitis, gingivitis, and gingival recessions. *Mediators of inflammation*, 2015, 2015.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

<b>Kişisel Bilgiler</b>	
Adı Soyadı	: Hatice YEMENOĞLU
Doğum tarihi	: 06.02.1989
Doğum yeri	: Mocon/ FRANSA
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: TC
Adres	: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 53100, RİZE
Tel	: 0464 222 00 00-01
Faks	: 0464 222 00 02
E-mail	: <a href="mailto:hatice.yemenoglu@erdogan.edu.tr">hatice.yemenoglu@erdogan.edu.tr</a>
<b>Eğitim</b>	
Lise	: Özel Nene Hatun Fen Lisesi (2006)
Lisans	: Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2006-2011)
Uzmanlık	: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı (2013-2017)
<b>Yabancı Dil Bilgisi</b>	
İngilizce	

## EK-2. HASTA TAKİP FORMU

### Gingival indeks değerleri

Üst çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt çene														

### Plak indeksi (PI)

Üst çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt çene														

### Sondalamada kanama

Üst çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt çene														

### Cep derinliği

Üst çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt çene														

### Ataçman kaybı

Üst çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt çene														

## EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

**Araştırmanın Adı:** Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan kronik gingivitis ve kronik periodontitisli bireylerde serum D vitaminleri seviyesinin IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP düzeyleri ve klinik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 3) SAĞLIKLI

#### **LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!**

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

**ÇALIŞMANIN AMACI:** Bu çalışmada, Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan kronik gingivitis ve kronik periodontitisli bireylerde, serum 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] ve 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] düzeylerinin, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP düzeyleri ve klinik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. D vitamini düzeylerindeki belirgin farklılıklar bu vitamin eksikliğinin hastalık patogenezindeki rolünü düşündürülebilir. Konvansiyonel periodontal tedavi yöntemlerinin D vitamini replasmanı ile desteklenmesini düşündürülebilir.

#### • **KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?**

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

- 1- Klinik olarak sağlıklı periodontal (dişeti) dokulara sahip ya da sadece minimal periodontal inflamasyon belirtilerine sahip olmak ( Dişetleri pembe renkli, kanamasız ya da dişetleri hafif kırmızı, hafif kanamalı olabilir.)
- 2-Son 3 ay içerisinde immunsupresif ilaç (bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç) ya da antibiyotik kullanmamış olmak,
- 3-Hamilelik ve emzirme durumlarının olmaması,
- 4-Diabet (şeker hastalığı) , Kardiyovasküler sistem hastalıkları (tansiyon, kalp rahatsızlığı vs.) , Romatoid artrit, Astım, Hipertiroidizm (Tiroid hastalığı), Hiperparatiroidizm, Karaciğer ve Renal yetmezlik (Karaciğer ve böbrek yetmezliği), Osteoporoz (Kemik erimesi) gibi sistemik hastalıkların olmaması,
- 5- Sigara ve alkol kullanmıyor olmak
- 6-Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi (dişeti tedavisi) görmemiş olmak
- 7- Ek D vitamini almıyor olmak
- 8- Kalsiyum tedavisi almıyor olmak
- 9- 20 yaş üstü olmak

#### • **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucu araştırmaya dahil edilen bireylerden, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Kan alma biriminde 10 ml kan alınıp, İmmunassay yöntemiyle serum D vitamini düzeyleri incelenecektir. Veriler

daha sonra, istatistiksel olarak analiz edilecektir. Hastalardan alınan kan örnekleri ve veriler, sadece bu çalışma için kullanılıp, başka amaçla kullanılmayacaktır.

- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**

1- Araştırma planına ve araştıracının önerilerine uymalıyız.

2- Uygulama süresinde dışarıdan ek olarak D vitamini alımı, sigara, alkol, antibiyotik ve immünespresif ilaç (bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç) kullanımı olmamalı.

Zorunlu olarak ilaç almanız gerekirse (antibiyotik, immünespresif ilaç vb.) mutlaka sorumlu araştıracıyı bilgilendirmelisiniz.

3-Çalışma süresinde gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.

4- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 90 dır.

- **KATILIMIM NEKADAR SÜRECEKTİR?**

Çalışmanın süresi 1 yıl planlanmakta olup, bir defaya mahsus olmak üzere sizden kan vermeniz istenecektir.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeyiz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar periodontal (dişeti) problemi olan hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir. Ancak kan alma işlemi ile ilgili, acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması gibi durumlar olabilir.

- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR?**

Araştırma süresince, dışarıdan ek D vitamini alınması, antibiyotik, immünespresif ilaç, alkol, sigara kullanılması çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Herhangi bir zararlanma beklenmemektedir. Hastalardan fakültemizde her hastadan rutin olarak alınan kan alma işlemi uygulanacaktır.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırmayı etkileyebilecek bir ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştıracıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen

etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

**İstediginizde Günüň 24 Saati Ulařılabilecek Hekimin Adres ve Telefonları:**

Meltem ZİHNİ KORKMAZ, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi.  
Fener Mah. Menderes Bulvarı No:64 53100/RİZE **Tel:** 05056787564

• **ÇALIşMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARşILANACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

• **ÇALIşMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.

• **ÇALIşMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dişında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

• **ARAşTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAşTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

• **KATILMAMA İLİşKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAğLANABİLECEK MIDİR?**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

**Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

<b>GÖNÜLLÜNÜN</b>		
<b>ADI&amp;SOY ADI</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL&amp;FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>SORUMLU ARAŞTIRMACININ</b>		
<b>ADI&amp;SOY ADI</b>	Meltem ZİHNİ KORKMAZ	<b>İMZASI</b>
<b>ADRESİ</b>	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Fener Mah. Menderes Bulvarı No:64 53100/RİZE	
<b>TEL&amp;FAKS</b>	05056787564	
<b>TARİH</b>		

<b>GÖRÜŞME TANIĞININ</b>		
<b>ADI&amp;SOY ADI</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL&amp;FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		



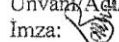
## EK-4. ETİK KURUL ONAY FORMU

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan kronik gingivitis ve kronik periodontitisli bireylerde serum D vitaminleri seviyesinin IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP düzeyleri ve klinik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI	Evaluation of relationship between IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP levels and clinical parameters and serum vitamin D levels in patients with chronic gingivitis and chronic periodontitis in East Black Sea Region
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İslampaşa Mah. Şehitler Cad. 53200 Rize/Merkez
	TELEFON	0464 2123009-2123012
	FAKS	0464 2123015
	E-POSTA	etikkurul@erdogan.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Meltem ZİHNİ KORKMAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle yapılacak çalışmalar					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Barış UZUNOK  
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

\*: Toplantıya Katılım

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan kronik gingivitis ve kronik periodontitisi bireylerde serum D vitamini seviyesinin IL-6, TNF-a, CRP düzeyleri ve klinik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI	Evaluation of relationship between IL-6, TNF-a, CRP levels and clinical parameters and serum vitamin D levels in patients with chronic gingivitis and chronic periodontitis in East Black Sea Region
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.04.2016	115	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		<input checked="" type="checkbox"/>	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU		<input type="checkbox"/>	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ		<input type="checkbox"/>	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	1.25(OH) <sub>2</sub> D Vitamin D kiti 6000 TL, 25(OH)D Vitamin D kiti 2000 TL, CRP kiti 298 TL, IL-6 kiti 1425 TL, TNF-a kiti 950 TL Toplam 10673 TL Etik kurul onayı alındıktan sonra BAP projesine başvurularak giderler buradan karşılanacaktır				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	Çalışmanın bitiminden en geç üç ay içerisinde bildirilmelidir (Must be reported within three months of the end of the study)				
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>						
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/09	Tarih: 07.04.2016					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye temsilcinin salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Yrd. Doç. Dr. Barış UZUNOK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Yrd.Doç.Dr.Barış UZUNOK	Fizyoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Celile HATİPOĞLU	Halk Sağlığı	Rize Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Atilla TOPÇU	Tıbbi Farmakoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hemşire Aynur YILMAZ	Hemşirelik	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hemşire Melek KAMACI	Hemşirelik	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Melek YAŞAR	Avukat	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Recep KOYUNCU	Sivil Üye	Rize İl Müftülüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Barış UZUNOK  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.  
\*: Toplantıya Katılım