

D Vitamini ve Diş Sağlığındaki Önemi

Vitamin D and It's Importance in Oral Health

Cevat Tuğrul TURGUT,^a
Alen PALANCIOĞLU,^a
Mehmet YALTIRIK^a

^aAğız, Diş ve Çene Cerrahisi AD,
İstanbul Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
İstanbul

Received: 30.05.2017

Accepted: 27.02.2018

Available online: 18.10.2018

Correspondence:

Mehmet YALTIRIK
İstanbul Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
myaltrk@yahoo.com

ÖZET Son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin; kanser, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklara kadar birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. D vitamini sadece kemik, kalsiyum ve parathormon, fosfor metabolizması için değil, aynı zamanda genel sağlık için de çok önemlidir. Karaciğere de 25-hidroksilaz enzimi tarafından 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] dönüştürülen D vitamini Böbreklerde, D vitamini aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)D]’ye çevrilmiştir. Yetersiz D vitamini seviyesi diş gelişimi sırasında mine ve dentin defektlerinden, diş çürüklerine periodontal hastalıklara, kemik yoğunluğu ve implant başarısına kadar birçok ilişki saptanmıştır. Son yıllarda küresel bir salgın olarak kabul edilen D vitamini eksikliği çocuklardan, erişkinlere ve yaşlı insanlara kadar toplumun büyük kısmını etkilemektedir. Bu çalışmada, Home, PubMed, NCBI arama motorlarında “D vitamini”, “D vitamini defeksiyonu”, “D vitamini ve obezite”, “D vitamini kanser”, “Vitamin D oral sağlık” kelimeleri taranmıştır. 2010-2017 yılları arasında yayımlanan 45 bilimsel makaleye ulaşılarak, D vitamini yapısı, metabolizması, kaynakları, formları ve de D vitamini eksikliğindeki sağlık problemlerinin, güncel bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini; sağlık; D vitamini eksikliği; ağız sağlığı

ABSTRACT Vitamin D deficiency and insufficiency have been reported in recent years to be associated with many diseases, including cancer, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, infectious and autoimmune diseases. Vitamin D is not only important for bone, calcium and parathyroid hormone, phosphorus metabolism, but also for general health. Vitamin D is converted to 25-hydroxylase D [25(OH)D] by 25-hydroxylase enzyme in liver. In kidneys, vitamin D is converted to 1,25-dihydroxy vitamin D [1,25(OH)D], vitamin D active form. During inadequate vitamin D level tooth development, many relationships have been identified from enamel and dentin defects, dental caries to periodontal diseases, bone density and implant success. D vitamin deficiency, which has been recognized as a global epidemic in recent years, has affected most of the population, from children to adults and older people. In this article, we searched “D vitamin”, “D vitamin deficiency”, “D vitamin and obesity”, “D vitamin cancer”, “Vitamin D oral healing” words in Home, PubMed, NCBI search engine. By reaching 45 scientific articles published between 2010-2017, we wanted to share the structure, metabolism, sources, forms of vitamin D, and health problems and lack of vitamin D deficiency.

Keywords: Vitamin D; health; vitamin D deficiency; oral health

D vitamini güneş ışığı vitamini olup, insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir. Yaklaşık 100 yıldır kemik sağlığı için önemli olduğu bilinmektedir. Vitamin D kalsiyum ve fosfor mekanizmasının gelişimini sağlamakla beraber, sağlıklı iskelet ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri önemlidir. İlk kez 1960’lı yıllarda, vitamin D eksikliği tanımlanmıştır.¹⁻³ Son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin; kan-

ser, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların da dâhil olduğu birçok kronik hastalıklar ilişkili olduğu bulunmuştur. D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup, aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebilen bir grup steroldür.⁴ Lipitte çözülebilen ve kalsiyum metabolizmasıyla ilgili bir hormon olan vitamin D'nin sentezi, deriden güneş ışığıyla yani 280-315 nm arasında dalga boyuna sahip ultraviyole ışığı ile başlamaktadır.^{3,5}

Yaz boyunca, gün ortasında iki üç kere 20-30 dk'lık güneşe maruziyetin cilt üzerinden uygun miktarda vitamin D üretimi için yeterli olduğu düşünülmektedir.⁵ Koyu tenlilerde, yaşlılarda ve obezlerde vitamin D sentezi azalmaktadır.⁵ Diyetel ve deri kaynaklı vitamin D karaciğerde 25(OH)D ile metabolize olmakta ve aktif vitamin D daha sonra böbreklerde 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüşmektedir.³ Vücutta vitamin D seviyesi 25(OH)D tespiti ile yapılmakta, vitamin D'nin serum konsantrasyonunun 40-60 ng/mL olması yeterli olarak kabul edilmektedir.⁵⁻⁷

Vitamin D'nin esas kaynağı olan besin maddeleri; süt, meyve suları, bazı tahıl ürünleri, ekmek, yoğurt ve peynirlerdir. Doğada; somon, orkinos, ringa balığı, morina karaciğer yağı ve güneşte kurutulmuş mantarlar Vitamin D barındırmaktadır.⁸ Avrupa'da ise yiyecek ürünlerinin içerisine D vitamini eklenmesi 1940'lı yılların geç dönemine kadar oldukça yaygın iken, intoksikasyonların görülmesi üzerine bu uygulama yasaklanmıştır. Ancak, şu anda çoğu Avrupa ülkesinde margarine, bazı tahıl ürünlerine ve süt içine vitamin D eklenmesine izin verilmektedir.⁸

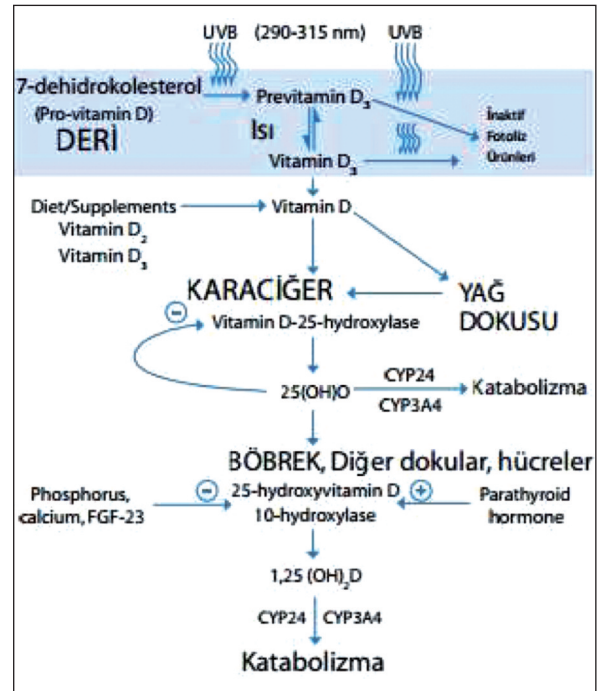
D VİTAMİNİNİN YAPISI VE METABOLİZMASI

Yeterli D vitamini alımı ve serumda optimum D vitamini düzeyinin korunması sadece kemik, kalsiyum ve fosfor metabolizması için değil, aynı zamanda genel sağlık için de çok önemlidir. Global sağlık problemi olarak D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin, geniş spektrumlu akut ve kronik hastalıklar için bir risk olması muhtemeldir.⁹ Son yıllarda kalsiyum ve kemik dengesi üzerindeki rolüne ek olarak, D vitamini kemik mineral meta-

bolizması dışında birçok hücre fonksiyonunu düzenlemedeki rolü üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.³

D vitamini, karaciğere de 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğramakta ve 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] oluşmaktadır. Böbreklerde, 25(OH)D'nin D vitamini fizyolojik olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)D]'ye çevrilmektedir. D vitamini ve 1,25(OH)D'nin sentezi, kalsiyum dengesi ve parathormon (PTH), serum fosfor seviyelerini düzenlemektedir. Hipokalsemi gelişir ise, serum PTH konsantrasyonu artmakta ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi alfa-1-hidroksilaz aktivitesinde artış da görülmektedir. 1,25(OH)D üretimi ve intestinal kalsiyum emilimi artmaktadır (Şekil 1).^{2,3}

Vitamin D₂ (ergokalsiferol), ergosterolün ultraviyole (UVB) ışın ürünü olarak bitkilerde bulunmaktadır.^{1,2} D vitamini, gıdalardan; vitamin D₂ (ergokalsiferol) ile zenginleştirilmiş süt, yağlı balık ve daha az derecede yumurtada bulunmaktadır. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınmaktadır.¹⁻³ D₂ vitamini yapısal olarak D₃'e benzemekte-



ŞEKİL 1: D vitamini metabolizması.

dir, sterol D halkasına bağlı zincirde ufak değişiklikler mevcuttur.¹⁰

Vitamin D₃ ise dehidrokolesterolden kaynaklanmaktadır ve previtamin D₃ içinden UVB ışını geçtikten sonra oluşan üründür. Vitamin D₃ ya insan epidermisinde sentezlenmiş olabilmektedir, ya da balık yağı, zenginleştirilmiş besinler ya da maddelerden alınmaktadır.^{11,12} Vitamin D₃ sentezinde ilk basamak, güneş veya UV ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin vitamin D₃'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. Daha sonra D vitaminini bağlayan proteinlere bağlanarak hedef organlara taşınmaktadırlar. Kolekalsiferol adı da verilen D₃ vitamini, normalde deride güneş ışığının UV bileşeniyle oluşan bir fotokimyasal tepkiyle 7-dehidrokolesterolden oluşmaktadır.³ D₃ vitamini biyolojik olarak aktif değildir, fakat karaciğerdeki ve böbrekteki enzimler tarafından, barsaklardaki kalsiyum emilimini, kemikler ve böbreklerdeki kalsiyum seviyelerde düzenleyen bir hormon olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole çevrilerek aktif hâle gelmektedir.¹⁰

Güneş ışığının derideki etkisi sonucu üretilen D₃ vitamini insandaki D vitamini ihtiyacının %90-95'ini karşılamaktadır.⁸ Vitamin D₃, plazma membranından ekstra sellüler matrikse doğru dışarı atılmakta, dermal kapiller içerisinde kendi yatağını bulmakta ve vitamin D bağlayıcı proteine gitmektedir.⁸ Deri yüzeyindeki Vitamin D₃ ve diyetten temin edilen vitamin D₂ karaciğerde 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D]'ye metabolize edilerek vitamin D'nin ana sirkülasyonunu oluşturmakta, klinisyenlerin hastalardaki vitamin D seviyesini belirlemede kullanılmaktadır. Ancak, 25(OH)D biyolojik olarak etkin olmayan metabolit olmakla beraber, böbreklerde ek bir hidroksilasyona ihtiyacı olmakta ve bu sayede 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂D]'ye dönmektedir.⁸

D vitamini sentezinde kilit konumda olan 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktörü [fibroblast growth factor 23 (FGF 23)] rol oynamaktadır.^{12,13} Ancak, kemikten salınarak böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO₄ kotransportuna neden olan FGF 23 ise 1,25(OH)₂ D

sentezini baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂ D'nin inaktif forma dönüşmesine neden olmaktadır.¹²

1,25(OH)₂D ince barsak, böbrek ve diğer dokularda bulunan vitamin D reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. İnce barsaktan Ca absorpsiyonunu artırarak, böbreklerden de Ca kaybını azaltarak genel fonksiyonu olan kan kalsiyum düzeyini korumaktadır. Ayrıca, 1,25(OH)₂D vitamininin, hücre proliferasyonu inhibe edici, terminal diferansiyasyonu uyarıcı, anjiyogenezi inhibe edici, insülin üretimini uyarıcı ve renin üretimini inhibe edici biyolojik etkileri mevcuttur.¹²⁻¹⁶ D vitamini ve metabolitleri birçok dokuda bulunan 24 hidroksilaz enzim tarafından inaktive edilerek, safra yoluyla atılmaktadır.^{13,14}

Duodenumdan kalsiyum ve ileumdan fosfor emilimini artırmaktadır.² D vitamini olmadığında diyetdeki kalsiyumun ancak %10-15'i, fosforun ise %60'ı emilebilmektedir.^{5,17} 1,25(OH)₂ D'nin diğer görevleri arasında kemik rezorpsiyonunu artırmak, PTH sentez ve salınımını azaltmak, insülin yapımını artırmak, renin sentezini azaltmak, miyokardiyal kontraktiletiyi artırmak bulunmaktadır. Aynı zamanda, 1,25(OH)₂ D, T-lenfositleri aktive ederek sitokin salınımını, B lenfositleri aktive ederek immünglobulin (Ig) sentezini artıran katalisidin yapımını sağlayarak immünomodülatör olarak fonksiyon görmektedir.¹²

Vitamin D reseptörleri vasküler düz kas, endotel ve kardiyomiyositleri içeren geniş doku dağılımı göstermektedir.¹⁶ Ayrıca 25(OH)D hem vasküler düz kas hem de endotel hücrelerde 1,25(OH)₂ D'ye dönüşüyor olabilmektedir. Dolaşımdaki 1,25(OH)₂ D hücre membranı ve sitoplazmadan geçmekte, vitamin D reseptörüne bağlanacağı nükleusa ulaşmaktadır. Vitamin D reseptörü ve 1,25(OH)₂ D kompleksi, retinoik asit x-reseptörüne bağlanarak, protein sentezini indükleyen nükleer transkripsiyon faktörü olarak davranmaktadır. 1,25(OH)₂ D; direkt veya indirekt olarak böbrekte renin üretimi, pankreasta insülin üretimi, lenfositlerden sitokin salınımını, kardiyomiyosit ve vasküler düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu içeren genleri regüle etmektedir.¹⁸

D VİTAMİNİ VE AĞIZ SAĞLIĞI

Lokal olarak ilk dişin erüpsiyonunda diş macunlarıyla ek florid desteği ile yer almaktadır. Florid tabletler, pastiller veya florlu şekerler risk gruplarında ciddi şekilde önerilen ve bazı ülkelerde D vitamini ile kombine edilen ürünlerdir.¹⁹⁻²⁷

Florid desteğinin alındığı dönemde süren ilk dişlerde (yaşamın ilk yıllarında), kalıcı dişler için de florid yararlıdır ki mineralizasyonları tam da bu dönemde başlamaktadır. Önerilen durum; pastillerin belli bir süre ağızda tutulması, florid tablet desteğine 1 yıl sonrasında da devam edilmesidir.²⁸

Erken D vitamini desteğinin florid tabletlerde olduğu gibi benzer etki oluşturduğu ve önemli bir çürükten koruyucu olarak yaşamın 6. ve 12. aylarındaki döneminde destek sağlandığıdır. Az sıklıkta tablet desteği alan çocuklarda yüksek çürük gelişim oranı görülmektedir.

Sert doku formasyonunda vitamin D'nin etkileri ameloblast ve dontoblastların hedef hücreler olması ile takip edilebilmektedir.²⁹ Şiddetle öne sürülen aktif vitamin D metabolitleri kalsiyum bağlanması serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri ile amelogenin ekspresyonunu kontrol etmektedir.^{29,30}

Artmış D vitamini seviyesinin, cildin güneş ışığı veya destek kaynaklı UVB maruziyetiyle yükselmesi, çürük koruyucu etkileri çocuk ve genç erişkinlerde farklı çalışmalarda ortaya konmuştur.^{25,31-33}

Diş kaybı ve alveolar kemik yoğunluğunun azalması veya osteoporoz düşünüldüğünde, periodontal hastalığın bu durumlar için risk faktörü olduğu akıllara gelmektedir; ancak ek olarak, D vitamininin ağız içi bakteriyel ekosisteme yönelik antimikrobiyel peptit oluşumu ile yararlı olduğu bulunmuştur.³⁴⁻³⁷

Yetersiz vitamin D seviyesi, diş gelişimi sırasında mine ve dentin defektlerinin oluşumuna sebep verebilmekte ve diş çürüklerine yol açabilmektedir. 2827 çocuk üzerinde yapılan çalışmaya göre, vitamin D'nin çürükten koruyucu etkisi olduğu ve çürük insidansını azalttığı sonucuna varılmıştır.³⁸ Diyetsel fosfor alımı da diş çürük

insidansını vitamin D₂'den bağımsız olarak artırmaktadır.³⁹ Çalışmalar, yağlı yiyeceklerin tüketilmesinin obezite ile birlikte periodontal probleme yol açtığını göstermektedir; ancak riboflavinden, liften, kalsiyumdan ve vitamin D'den zengin besin tüketiminin jinjivitisini de azalttığını ortaya koymaktadır.^{40,41} Biyolojik metabolizmada Hill kriterlerine göre "cross sectional" çalışmalarda, 25(OH)D seviyeleri ile periodontal hastalıklar arasında bir korelasyon mevcuttur. Koyu tenli insanlarda beyaz tenlilere göre daha yaygın periodontal problem saptanmıştır.⁴² Ekzojen veya endojen kaynaklardan temin edilen D vitamininin periodontal hastalıkların kontrolünde rol aldığı belirtilmiştir. %80'i deri kaynaklıdır.

Vitamin D eksikliği çene kemiklerini de etkileyen osteoporoz için bir risk faktörüdür.⁴³ 562 kişiden oluşan bir çalışmada; günlük D vitamini alan hastalarda periodontal cep derinliği, kemik seviyesi, ataşman kaybı gibi kriterler incelenmiş, yüksek D vitamini alan kesimde periodontal hastalıkların progresyonunda azalma görülmüştür. Kalsiyum alımı da benzer etkiye yol açmakla beraber; periodontal hastalığın azalması, kalkması, antiinflamatuar etki ile jinjivitin sonlanması, periodontal cerrahinin başarısının artması, kanamanın ortadan kalkması sonucunu getirmektedir.⁴⁴⁻⁴⁶ Periodontal sağlık durumu, iskeletsel kemik yoğunluğu ve implant başarısı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.^{47,48}

İnsan ve hayvan çalışmalarında, yetersiz D vitamini seviyesinin oral kanserlerle ilişkisi olduğu gösterilmiştir.⁴⁹ Oral skuamöz hücreli karsinoma malignansilerinde 25(OH)D'nin antineoplastik etkisi de görülmüştür.⁵⁰

Sorunsuz sağlıklı oral fonksiyon çok önemlidir. Periodontal hastalıklar ile Tip 2 diyabet, prematüre, erken düşük ağırlıklı doğum, kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklar arasında ilişki olduğu saptanmıştır.^{51,53} Vitamin D'nin yükselmesi de immün defensi artırarak periodontal kayıpların önüne geçmektedir. Aslında düşük D vitamini seviyesi jinjival inflamasyon, diş kaybı, klinik ataşman kaybı gebelik sürecinde daha fazla periodontal probleme yol açmaktadır.^{19,52,54}

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ ÖNLEME VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilmektedir. Özellikle içine katılmadıkça besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılır ise ilave D vitamini almaya gerek yoktur. Amerika'nın kuzeyinde (Boston, 42° kuzey), haftada 2-3 defa el, yüz ve kolları 5-15 dk güneşe tutmanın vücudun D vitamini ihtiyacını karşılamak için yeterli olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.^{55,56} Bununla birlikte, güneş ışınlarıyla ciltte D vitamini sentezinde mevsimsel ve coğrafi farklılıklar olduğunu da unutmamak gerekmektedir. Yaklaşık 33° enlemin kuzeyinde ve güneyinde yaşayanlarda, kış aylarında D vitamini sentezi hemen hemen hiç olmamaktadır.¹³ Bunun yanı sıra; artmış deri pigmentasyonu, ileri yaş ve topikal güneş kremlerinin kullanımı gibi birçok faktör derideki bu üretimi azaltmaktadır.^{15,56} Otuz faktörlü güneş koruma [sun protection factor (SPF)] kremlerinin, ciltte D vitamini üretimini %95-98 oranında azalttığı bilinmektedir. Sekiz SPF güneş kremlerinin bile kandaki D vitamini düzeyini dramatik olarak azalttığı bildirilmiştir.¹³

Yaşlılarda UV sonrası D vitamini yapma kabiliyetinin, 30 yaş altı erişkinlere göre dörtte bir ile beşte bir azalmış olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. D vitamini kaynağı olarak güneşin kullanılmasını, güneş ışınmasını etkileyen bulutlu hava, ozon yoğunluğu, hava kirliliği, rakım, mevsim, günün saati, deri rengindeki farklılıklar ve benzeri diğer faktörler oldukça zorlaştırmaktadır.⁵⁷

Amerikan Kanser Topluluğu, cildin korunması önerileriyle cilt kanserinin önüne geçilmesini hedeflemiştir.^{58,59} D vitamininin besinlerle alınabileceği tezi de savunulmuştur.⁶⁰

D vitamini eksikliğini önlemek için, Endokrin Topluluğu, kendi uygulama rehberlerinde; infantlarda ilk bir yıl için günlük 400-1000 IU (2.000 IU'ye kadar güvenli), yaş aralığı 1-18 yıl olan çocuk ve adolesanlar için günlük 600-1.000 IU (4.000 IU'ye kadar güvenli), 18 yaş üzeri erişkinler için ise günlük 1.500-2.000 IU (10.000 IU'ye kadar güvenli) D vitamini desteği önerilmektedir. Bununla birlikte

obez kişilerde, malabsorpsiyon sendromu olan hastalarda, glukokortikoid ve anti epileptik ilaç kullanan kişilerde daha yüksek dozlar gerekebilmektedir.¹³

Endokrin Topluluğu, uygulama rehberlerinde, yaş ve altta yatan tıbbi durumlara göre D vitamini eksikliği olan hastalar için çeşitli tedavi stratejileri önermişlerdir.¹⁵

- 0-1 yaş arasında D vitamini eksikliği olan bebeklerde; 2.000 IU/gün ya da 50.000 IU/hafta vitamin D₂ veya D₃ altı hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 400-1.000 IU/gün idame tedavisi,

- 1-18 yaş arasında D vitamini eksikliği olan çocuklarda; 2000 IU/gün ya da 50.000 IU/hafta vitamin D₂ veya D₃ altı hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 600-1.000 IU/gün idame tedavisi,

- D vitamini eksikliği olan bütün erişkinlerde; 6.000 IU/gün ya da 50.000 IU/hafta vitamin D₂ veya vitamin D₃ sekiz hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 1.500-2.000 IU/gün idame tedavisi,

- Obez hastalarda, malabsorpsiyon sendromu olan hastalarda ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalarda yüksek doz, en azından 6.000-10.000 IU/gün D vitamini ile tedavi ve 3.000-6.000 IU/gün dozda idame tedavisi önerilmektedir.

Ayda iki kez 50.000 IU D vitamini verilme stratejisi altı yıla kadar herhangi bir toksisite olmaksızın D vitamini eksikliği veya yetersizliğini tedavi etmekte ve rekürrensi önlemektedir.⁶ Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; erişkinlerde altı yıl boyunca her iki haftada bir 50.000 IU ya da eş değer olarak 3.000 IU/gün D vitamini alınması, herhangi bir toksisite olmaksızın kan 25(OH)D düzeyini 40-60 ng/mL arasında tutmada etkili bulunmuştur. Çocuk ya da erişkin, D vitamini alımının artırılmasının sarkoidoz ve tüberküloz gibi hastalıkları içeren granümatöz durumlar hariç, bilinen hiçbir zararı yoktur. Bütün erişkinlerin 2.000 IU/gün D vitamini alması gerekmektedir.⁶¹ Bununla birlikte, granümatöz hastalıklar, genetik hastalıklar ya da nadir olarak D vitamini metabolizmasını

etkileyen enzimlerin polimorfizmi gibi belli durumlarda D vitamini toksisite riski artmıştır.¹³

Vitamin D eksikliği tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Güneşli bir ülkede yaşamakta olmakla birlikte, Türkiye’de de yapılan çalışmalar göstermektedir ki D vitamini düzeyinin eksikliğine oldukça sık rastlanmaktadır. Mayıs 2011 tarihi itibarıyla Sağlık Bakanlığı, gebe ve emzirme dönemindeki annelere kan düzeyi bakılmaksızın, vitamin D replasmanı yapılması konusunda kampanya başlatmıştır.

Ülkemizde ve dünyada D vitamini eksikliği/yetersizliği yaygın olarak görülmektedir. Günümüzde de çeşitli nedenlerle güneş ışınlarından yeterince faydalanılmadığı, bu durumda da D vitamininden zenginleştirilmiş yiyecekler veya D vitamini destek tedavisinin önemi artmaktadır.

■ AĞIZ SAĞLIĞI AÇISINDAN YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Yapılan klinik çalışmalar ve epidemiyolojik araştırmalarla ırksal ve etnik farklılıklardaki D vitamini yetersizliği periodontit ve diş kaybının görülme sıklığında farklılıklar olduğunu açıklamıştır.⁶² D vitamininin plazma seviyesiyle periodontit ve diş kaybı insidansı arasındaki ilişki dental geçmişe ve yaşa bağlı olarak da değişkenlik göstermesine karşın, diş kaybı riskinin, D vitamini seviyesi yükseldiğinde anlamlı derecede azaldığı bildirilmiş ve D vitamininin periodontitten ve diş kaybından korunmadaki önemini göstermiştir.⁶²

Hindistan’da görülme sıklığı fazla olan rikets ve osteomalazili çocukların, minerallerin ve D vitamininin yetersiz olduğu çocuk diyet alışkanlıklarında, kalsiyum, fosfor ve D vitamin seviyelerinin incelendiği çalışmada, D vitamini yetersizliğinin direkt diş çürüklerine veya diş hipoplazisine sebep olmadığı, diş çürüklerinin laktasyon veya lohusalıktaki yetersiz kalsifikasyonun yol açtığı beslenme alışkanlıklarıyla ilgili olabileceği de belirtilmiştir.⁶³

D vitamininin, dental implantolojide osseointegrasyonda ve implant stabilitesinde kritik bir rol aldığı öğrenilmiştir.⁶⁴ D vitamininin kemik metabolizmasındaki osteokalsin, osteopontin, calbindin ve 24 hidroksilaz seviyelerini yükselttiği, osteoblastlar tarafından yapılan ekstraselüler matriks

protein formasyonunu artırdığı ve osteoklast aktivitesini de sağladığı bilinmektedir.⁶⁵

Kemik formasyonunun arkasında D vitamini osseoimmünolojiyi desteklemektedir, bu da implantların erken iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Ancak, net bir şekilde implantolojide D vitamini izleminin rutin olarak yapılamamış olması bu konuda ortaya konulacak kanıtlar için bir eksikliklerdir.⁶⁶ Vitamin D yetersizliği ve implantların erken kaybı arasındaki ilişki net olarak kanıtlanmamıştır.⁶⁶⁻⁷²

D vitamini; periodontal hastalığın riskini kemik mineral dansitesi veya immünomodülatör olarak etkilemektedir. Periodontit ve kemik metabolizması arasında bilimsel olarak kanıtlanmış bir korelasyon mevcuttur. Diş hekimleri tarafından periodontal hastalık ve osseointegre implant başarıyla iskeletsel kemik dansitesi arasındaki bir bağlantı olduğu farkındalığı gelişmelidir. Periodontit ve osteoporozun erken saptanması ve periodontal tedavinin hastaya etkisi üzerinde yeni bir terapötik erişimi oluşturmaktadır.⁷³

Periodontal hastalığın riskini düşüren D vitamininin ana mekanizması 1,25 dihidroksi vitamin D (kalsitriol) tarafından uyarılmaktadır. Periodontal hastalık, diş kaybı ve kanser riski arasındaki ilişkiye yönelik çalışmada, solar UVB ölçümleri oral D vitamini alımının sağlanması gerektiği görülmüştür ve geçmişteki viral veya bakteriyel enfeksiyonların da analiz edilmesi gerekmektedir.⁷⁴

D vitamininin jinjival inflamasyonu, antiinflamatuvar etkiyle azaltmaktadır. Jinjiviti D vitamininin antiinflamatuvar etkileriyle tedavi etmek daha yararlı bir klinik modeldir.⁷⁵

Bununla beraber, periodontit gibi oral rahatsızlıkların etiyopatogenesinde D vitamini yetersizliğinin gösterildiği çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ek olarak, implantların osseointegrasyonunda kemik rejenerasyon prosedürlerinde başarılı bir dental pratik için iyi bir kemik metabolizması vazgeçilmezdir.⁷⁶

Diş hekimleri, hastalarını, D vitamini desteklerinin veya bifosfonat, kalsitonin vb. gibi farmakolojik bileşenler için endokrinolojiste göndermelidir. Periodontal hastalıklar ve osseointegre im-

plant başarısı ile iskeletsel kemik dansitesi arasında bir ilişki olduğu diş hekimlerinin aklından çıkarmalıdır, bu da hastaların periodontal tedavisine destek olmakta ve de hastanın genel sağlığına katkıda bulunmaktadır.⁷⁶

Osteonekroz formasyonundan sonra D vitamini yönetimi nekrotik alanın redükte edilmesine imkân tanıyabilmektedir. D vitamini osteoklast sayısını artırmakta, nekroz alanının daralmasına ve bu da diş çekiminden sonra D vitamini yönetiminin BON'da (bifosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu) iyileşme etkisine sebep olduğunun görülmesine neden olmaktadır. D vitamini osteoblast ve osteoklast gibi histopatolojik parametrelerin yanında diş çekimi sonrası D vitamini seviyesinin yönetildiği grup içinde histolojik ve makroskopik osteonekroz durumunu da etkilemektedir. D vitamininin kemik parametrelerinde pozitif etkiye sebep olduğu sonucuna varılmıştır. D vitamininin incelendiği BON'u da içine alan hayvan modeli gelecek çalışmalara ihtiyaç durulmaktadır.⁷⁷

Cerrahi tedavilerden önce diş hekimleri mutlak surette bifosfonat kullanan hastalar başta olmak üzere, serum D vitamin seviyesinin değeri hakkında bilgi almalıdır. Hastalar, cerrahi işlemde bir hafta öncesinden ve bir hafta sonrasında kadar D vitamin desteği ve koruyucu antibiyoterapi almalıdır. Özellikle bifosfonat tedavisinde dahi osteonekroz ve bu patolojiye bağlı enfektif komplikasyonlardan korunmak adına D vitamin desteği alınmalıdır.⁷³

Kalsiyum ve D vitamin desteği kemik kaybı oranını azaltmaktadır, bu etkileri de hâlen araştırılmaktadır. Kontrollü yapılan çalışmalar, 1.000 mg/gün kalsiyum destek alımında diş kaybının %50-60 oranında azaldığını göstermektedir.⁷⁸

Ağız içi kemik ve diş kaybı diğer bölgelerdeki kemik kaybı ile koreledir. Kalsiyum ve D vitamini desteği çeşitli iskeletsel alanlarda düşük yüzdelerde iken bu besinlerin alınması ağız içi kemik durumunu etkilemekte ve diş retansiyonunu artırmaktadır. Kalsiyum ve D vitamini alımı osteoporozu azaltmakta ve diş retansiyonuna yararlı etkiyi oluşturmaktadır.⁷⁹

Diş hekimleri tüm yaş grubundaki kadın hastaları takip ederek kemik sağlığı ve osteoporoz riskini azaltabilmektedirler. Bunu da özellikle pe-

riodontal problemlerin erken teşhis ve tedavisiyle sağlayabilmektedirler. İyi seviyedeki D vitamini seviyesinin kalsiyum absorpsiyonunun sınırlandığı durumlarda; protein, sodyum kafein ve alkol alımı gibi negatif kalsiyum balansına yol açacağı bilgilerini de hastalarıyla paylaşabilmelidirler.⁷⁶

SONUÇ

D vitaminin yararlı etkilerinin ortaya konması açısından gelecekte yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır, özellikle ağız sağlığı da bu çalışmalarda yeni hedef olarak görülmektedir. Düşük D vitamini seviyesi kemik mineral dansitesiyle de ilişkili olup aynı zamanda periodontal hastalığın yüksek prevalansı ile de D vitamini yetersizliği bulgularıyla beraber toplum sağlığını yükseltme açısından da önemlidir. Periodontal hastalıkların, erken diş kayıplarının ve BON'un önlenmesinde implantların osseointegrasyonunun artırılmasında profilaktik olarak kullanımı yapılacak yeni çalışmalarla gündeme gelecektir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Cevat Tuğrul Turgut, Mehmet Yaltırık; **Tasarım:** Cevat Tuğrul Turgut, Mehmet Yaltırık; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Yaltırık; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Cevat Tuğrul Turgut, Alen Palancıoğlu, Mehmet Yaltırık; **Analiz ve/veya Yorum:** Cevat Tuğrul Turgut, Alen Palancıoğlu, Mehmet Yaltırık; **Kaynak Taraması:** Cevat Tuğrul Turgut, Mehmet Yaltırık; **Makalenin Yazımı:** Cevat Tuğrul Turgut, Mehmet Yaltırık; **Eleştirel İnceleme:** Cevat Tuğrul Turgut, Mehmet Yaltırık; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Cevat Tuğrul Turgut, Mehmet Yaltırık; **Malzemeler:** Cevat Tuğrul Turgut, Alen Palancıoğlu, Mehmet Yaltırık.

KAYNAKLAR

1. Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78(2):F154-5.
2. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: calcium-regulation hormones. In: Fauci AS, Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Kasper DL, Martin JB, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p.2214.
3. Özkan B, Döneray H. [Non-skeletal system effects of vitamin D]. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54(2):99-119.
4. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. [Pandemic era: vitamin D deficiency and insufficiency]. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2014;20(2):71-4.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
6. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76(4):1536-8.
7. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):4-8.
8. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):49-59.
9. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013;12(10):976-89.
10. Nelson DL, Nelson RD, Cox MM. *Vitamins. Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th ed. New York: W.H. Freeman; 2004. p.557-70.
11. Wayne TF Jr. Vitamin D: popular cardiovascular supplement but benefit must be evaluated. *Int J Angiol* 2011;20(2):63-72.
12. Öngen B, Kabaroğlu C, Parlıdar Z. [Biochemical and laboratory evaluation of vitamin D]. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008;6(1):23-31.
13. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskelletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-48.
14. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2005. p.2238-86.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
16. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11.
17. Harvey RA, Champe PC. [28. Bölüm: vitaminler. 5. Ünite: Metabolizmasının düzenlenmesi]. *Biyokimya-Lippincott's Illustrated Reviews*. Ulukaya E, çeviri editörü. Akçay D, çeviri. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Yayınevi; 2007. p.384-7.
18. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52(4):1949-56.
19. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006;5(2):114-7.
20. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). S2 k-Leitlinie Fluoridierungsmaßnahmen zur Kariesprophylaxe. 2013. p.48-84.
21. Buzalaf MAR, Whitford GM. Fluoride metabolism. In: Buzalaf MAR, ed. *Fluoride and the Oral Environment*. Vol. 22. *Monogr Oral Sci*. Basel: Basel-Karger; 2011. p.20-36.
22. Robinson C, Connell S, Kirkham J, Brookes SJ, Shore RC, Smith AM. The effect of fluoride on the developing tooth. *Caries Res* 2004;38(3):268-76.
23. Hennon DK, Stookey GK, Beiswanger BB. Fluoride-vitamin supplements: effects on dental caries and fluorosis when used in areas with suboptimum fluoride in the water supply. *J Am Dent Assoc* 1997;95(5):965-71.
24. Hu D, Wan H, Li S. The caries-inhibiting effect of a fluoride drop program: a 3-year study on Chinese kindergarten children. *Chinese J Dent Res* 1998;1(3):17-20.
25. Hujoel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2013;71(2):88-97.
26. Hennon DK, Stookey GK, Muhler JC. The clinical anticariogenic effectiveness of supplementary fluoride-vitamin preparations. Results at the end of three years. *J Dent Child* 1966;33(1):3-12.
27. Mann J, Horesh E, Ran F, Gedalia I. The effect of fluoride drop administration on dental caries increment—a longitudinal study. *Isr J Dent Sci* 1989;2(3):148-52.
28. Wang NJ, Riordan PJ. Fluoride supplements and caries in a non-fluoridated child population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989;27(2):117-23.
29. Berdal A, Papagerakis P, Hotton D, Bailleul-Forestier I, Davideau JL. Ameloblasts and odontoblasts, target-cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3: a review. *Int J Dev Biol* 1995;39(1):257-62.
30. Papagerakis P, MacDougall M, Hotton MD, Bailleul-Forestier I, Oboeuf M, Berdal A. Expression of amelogenin in odontoblasts. *Bone* 2003;32(3):228-40.
31. Schroth RJ, Levi JA, Sellers EA, Friel J, Kliever E, Moffatt ME. Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case-control study. *BMC Pediatr* 2013;13:174.
32. Schroth RJ, Lavelle C, Tate R, Bruce S, Billings RJ, Moffatt ME. Prenatal vitamin D and dental caries in infants. *Pediatrics* 2014;133(5):e1277-84.
33. Kühnisch J, Thiering E, Kratzsch J, Heinrich-Weltzien R, Hickel R, Heinrich J, for the GINI-10 plus study group and LISA-10 plus study group. Elevated serum 25(OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization. *J Dent Res* 2015;94(2):381-7.
34. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008;122(4):417-33.
35. Renvert S. Destructive periodontal disease in relation to diabetes mellitus, cardiovascular diseases, osteoporosis and respiratory diseases. *Oral Health Prev Dent* 2003;1 Suppl 1:341-57.
36. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001;6(1):197-208.
37. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, et al. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol* 2011;3(4):220-9.
38. Hujoel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2013;71(2):88-97.
39. Goodson JM, Shi P, Mumena CH, Haq A, Razaque MS. Dietary phosphorus burden increases cariogenesis independent of vitamin D uptake. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;167:33-8.
40. Petti S, Cairella G, Tarsitani G. Rampant early childhood dental decay: an example from Italy. *J Public Health Dent* 200;60(3):159-66.
41. Petti S, Cairella G, Tarsitani G. Nutritional variables related to gingival health in adolescent girls. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28(6):407-13.

42. Grant WB, Boucher BJ. Are Hill's criteria for causality satisfied for vitamin D and periodontal disease? *Dermatoendocrinol* 2010;2(1):30-6.
43. Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res* 2013;92(8):689-93.
44. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111(6):452-56.
45. Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev* 2014;72(1):48-54.
46. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):575-80.
47. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med* 2010;363(25):2396-405.
48. Bashutski JD, Wang HL. Periodontal and endodontic regeneration. *J Endod* 2009;35(3):321-8.
49. Kingsley K, O'Malley S, Ditmyer M, Chino M. Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals state-specific trends: implications for oral cancer prevention. *BMC Public Health* 2008;8(87):1-12.
50. Osafi J, Hejazi A, Stutz DD, Keiserman MA, Bergman CJ, Kingsley K. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on oral squamous cell carcinomas in vitro. *J Diet Suppl* 2014;11(2):145-54.
51. Boggess KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo CA Jr. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol* 2011;82(2):195-200.
52. Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2011;38(1):902-14.
53. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2003;95(5):559-69.
54. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res* 2011;90(8):1007-12.
55. Akpınar P, İçağasıoğlu A. [The relation between vitamin D and quality of life]. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2012;18(2):13-8.
56. Holick MF. Vitamin D and bone health. *J Nutr* 1996;126(4 Suppl):1159-64.
57. Tsiaras WG, Weinstock MA. Commentary: ultraviolet irradiation and oral ingestion as sources of optimal vitamin D. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(6):935-6.
58. Lewis KG, Weinstock MA. Trends in non-melanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000. *J Invest Dermatol* 2007;127(10):2323-7.
59. US Department of Health and Human Services. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Skin Cancer. 1st ed. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2014. p.101.
60. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Epidemiologic evidence for different roles of ultraviolet A and B radiation in melanoma mortality rates. *Ann Epidemiol* 2003;13(6):395-404.
61. Holick MF. Vitamin D: extraskelletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38(1):141-60.
62. Jimenez M, Giovannucci E, Kaye EK, Josphipura KJ, Dietrich T. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. *Public Health Nutr* 2014;17(4):844-52.
63. Taylor GF, Day CD. Dental caries, vitamin D, and mineral deficiencies. *Br Med J* 1939;1(4087):919-21.
64. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Romanos GE. Efficacy of vitamin D3 supplementation on osseointegration of implants. *Implant Dent* 2016;25(2):281-7.
65. Bryce G, MacBeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *J R Nav Med Serv* 2014;100(3):328-32.
66. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients* 2015;7(4):3011-21.
67. Hansen KE. Osteoimmunology: prevalence of hypovitaminosis D and relationship to fracture. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(8):417-8.
68. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(12):1377-86.
69. Takayanagi H. Interaction between the immune system and bone metabolism: an emerging field of osteoimmunology. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2007;83(5):136-43.
70. Turk N, Turk Z. Prevalent hypovitaminosis D in Crohn's disease correlates highly with mediators of osteoimmunology. *Clin Invest Med* 2014;37(3):21382.
71. Lu C, Yang J, Yu W, Li D, Xiang Z, Lin Y, et al. Association between 25(OH)D level, ultraviolet exposure, geographical location, and inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0132036.
72. Snoddy AM, Buckley HR, Halcrow SE. More than metabolic: considering the broader paleoepidemiological impact of vitamin D deficiency in bioarchaeology. *Am Phys Anthropol* 2016;160(2):183-96.
73. Martelli FS, Martelli M, Rosati C, Fanti E. Vitamin D: relevance in dental practice. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014;11(1):15-9.
74. Grant WB. Vitamin D, periodontal disease, tooth loss, and cancer risk. *Lancet Oncol* 2008;9(7):612-3.
75. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari A. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):575-80.
76. Faine MP. Dietary factors related to preservation of oral and skeletal bone mass in women. *J Prosthet Dent* 1995;73(1):65-72.
77. Yanık S, Arasa MH, Erkiş S, Bozdağ Z, Demir T, Çetiner S. Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin D supplementation. *Arch Oral Biol* 2016;(65):59-65.
78. Moyad MA. The potential benefits of dietary and/or supplemental calcium and vitamin D. *Urol Oncol* 2003;21(5):384-91.
79. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111(6):452-6.