



T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**VİTAMİN D TAKVİYESİNİN APİKAL LEZYON İYİLEŞME HIZI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: PROSPEKTİF, RANDOMİZE
KLİNİK ÇALIŞMA**

Endodonti Programı

Uzmanlık Tezi

Dt. Edanur MARAŞ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Banu ARICIOĞLU

RİZE

2022

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Endodonti Ana bilim dalında, Dr. Öğr. Üyesi Banu ARICIOĞLU danışmanlığında, Arş. Gör. Dt. Edanur MARAŞ tarafından hazırlanan “Vitamin D Takviyesinin Apikal Lezyon İyileşme Hızı Üzerindeki Etkisinin Araştırılması: Prospektif, Randomize Klinik Çalışma” adlı bu tez çalışması, 31.10.2022 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı, Adı Soyadı	İmza
Başkan:	Prof. Dr. Ali KELEŞ (Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi)	
Üye:	Dr. Öğr. Üyesi Banu ARICIOĞLU (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)	
Üye:	Dr. Öğr. Üyesi Ahter ŞANAL ÇIKMAN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)	

ETİK BEYAN

Endodonti Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Vitamin D Takviyesinin Apikal Lezyon İyileşme Hızı Üzerindeki Etkisinin Araştırılması: Prospektif, Randomize Klinik Çalışma” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Usul ve Esaslarına uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve/veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılabilecek bir durumun ortaya çıkması halinde; üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

31/10/2022

(İmza)

Edanur MARAŞ

ÖN SÖZ

Tez çalışmamın görüntü elde etme, inceleme ve ölçüm aşamalarında yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Taha Emre KÖSE, Dr. Öğr. Üyesi Dilara Nil GÜNAÇAR ve röntgen teknisyenlerimize,

Tezimin tıbbi aşamalarını titizlikle gerçekleştiren Dr. Öğr. Üyesi Medeni ARPA, Doç. Dr. Hatice BEYAZAL POLAT'a ve laboratuvar aşamalarında bana her zaman yardımcı olan Biyokimya Laboratuvar çalışanı sayın Köksal KARACA'ya,

Tez çalışmamın istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Üyesi Ömer HATİPOĞLU'na,

Fakültemiz için verdiği emeklerin yanı sıra düşünceleri ve verdiği motivasyon ile manevi desteğini hissettiğim, her daim örnek alacağım dekanımız sayın Prof. Dr. Zeynep YEŞİL DUYMUŞ'a

Asistanlığa başladığım günden beri daima desteğini hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, iyi ki karşılaşmışız dediğim kıdemli asistanım Dr. Öğr. Üyesi Fatma PERTEK HATİPOĞLU'na,

Uzmanlığım boyunca yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma; lisans eğitimimin zorlu ve güzel günlerini birlikte paylaştığım canım dostlarıma; her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan lisenin bana kazandırdığı çok kıymetli dostlarıma,

Emekleri ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan, başarılarımın asıl sahipleri canım annem, babam, babaannem ve dedeme; varlıklarıyla bana güç veren, her zaman yanımda olan, hayattaki şanslarım ablalarım ve kardeşlerime,

En içten sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: TDH-2021-1266

Edanur MARAŞ, 2022-RİZE

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN	I
ÖN SÖZ	II
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR	VIII
TABLolar LİSTESİ	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. D vitamini.....	2
2.1.1. D Vitamininin Yapısal Özellikleri.....	3
2.1.2. D Vitamininin Sentezi ve Metabolizması.....	4
2.1.3. D Vitamininin Etki Mekanizması.....	5
2.1.4. D Vitamini Kaynakları	6
2.2. Normal D Vitamini Seviyesi ve D Vitamini Toksisitesi.....	6
2.2.1. D Vitamini Eksikliği.....	8
2.2.1.1. D Vitamini Eksikliğinin Sebepleri.....	8
2.2.2. D Vitamini Eksikliğinde Görülen Belirti ve Bulgular.....	11
2.2.3. D Vitamini Seviyesinin Optimize Edilmesi ve Korunması.....	12
2.3. D Vitamininin Fonksiyonları	14
2.3.1. D Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi	14
2.3.2. D Vitamininin Diğer Dokular Üzerindeki Etkisi.....	16
2.3.3. D Vitamini ve İmmün Sistem İlişkisi	16
2.3.4. D Vitamininin Ağız Dış Sağlığı Üzerine Etkisi	20
2.4. Pulpa ve Periapikal Doku Hastalıkları	21
2.5. Apikal Periodontitis	21
2.5.1. Etiyolojisi	22
2.5.2. Klinik Özellikleri.....	23

2.5.2.1. Semptomatik Apikal Periodontitis.....	23
2.5.2.2. Asemptomatik Apikal Periodontitis.....	23
2.5.3. Patogenezi ve İmmün Yanıt	23
2.5.3.1. Doğal İmmün Yanıt	24
2.5.3.2. Kazanılmış İmmün Yanıt.....	24
2.5.3.3. Duyusal Sinir Cevabı (Nörojenik Enflamasyon).....	25
2.5.4. Tedavisi ve Lezyonların İyileşmesi.....	25
2.5.4.1. Kök Kanal Tedavisi	26
2.5.4.2. Retreatment (Kök Kanal Tedavisi Tekrarı)	26
2.5.4.3. Endodontik Cerrahi, Reimplantasyon, Çekim	26
2.6. Endodontik Tedavi Başarısına Etki Eden Faktörler.....	27
2.7. Endodontik Tedavinin Başarısızlık Sebepleri.....	27
2.8. Endodontik Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi	28
2.8.1. Histolojik Değerlendirme	29
2.8.2. Klinik Değerlendirme	29
2.8.3. Radyolojik Değerlendirme	29
2.8.3.1. Görüntüleme Yöntemleri	30
2.8.3.2. Periapikal İndeksler	32
2.8.3.3. Periapikal Lezyon Alanı	32
2.8.3.4. Fraktal Analiz	33
2.9. Endodontik Tedavi Başarısının Değerlendirme Süresi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Hasta Seçimi.....	35
3.2. Endodontik Tedavi Protokolü	36
3.3. D Vitamini Takviyesi	38
3.4. Radyografik Yöntem.....	39
3.5. Radyolojik Değerlendirme	40
3.5.1. Fraktal Analiz	40
3.5.2. Periapikal Lezyon Alan Ölçümü	42
3.5.3. Molven Kriterleri.....	43
3.6. Biyokimyasal Değerlendirme.....	44

3.7. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	48
4.1. Lezyon Alanı.....	51
4.2. Fraktal Analiz.....	53
4.3. TNF-alfa.....	56
4.4. Molven Kriterleri	57
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
KAYNAKÇA.....	74
EKLER	97
EK-1. Etik Kurul Onayı	97
EK-2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurum Onayı.....	99
EK-3. Rize İl Sağlık Müdürlüğü Onayı	101
EK-4. Power Analiz	102

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anabilim Dalı: Endodonti

Tez Türü: Randomize Kontrollü Klinik Çalışma

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Banu ARICIOĞLU

Hazırlayan: Arş. Gör. Dt. Edanur MARAŞ

Yıl: 2022

Sayfa Sayısı: 104

ÖZET

VİTAMİN D TAKVİYESİNİN APİKAL LEZYON İYİLEŞME HIZI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: PROSPEKTİF, RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA

Amaç: Bu çalışmanın amacı, D vitamini takviyesinin periapikal lezyon iyileşme hızı ve yeni oluşan kemik kalitesi üzerindeki etkisinin radyografik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya, 5 mm ve üzeri çapta periapikal lezyon tespit edilen mandibular molar dişe sahip, serum 25(OH)D seviyeleri 20-30 ng/mL aralığında bulunan, sistemik olarak sağlıklı erkek bireyler dahil edildi. Toplamda 73 birey randomize olarak çalışma (n=37) ve kontrol (n=36) grubuna ayrıldı. Çalışma grubuna D vitamini takviyesi yapılarak serum 25(OH)D seviyesi optimum düzeyde (30-50 ng/mL) korunurken, serum 25(OH)D seviyesi <30 ng/mL (yetersiz) düzeylerde olan kontrol grubuna ise herhangi bir takviye verilmeden takip edildi. Periapikal lezyona sahip dişler standart bir endodonti protokolü kullanılarak tedavi edildi. Pre-operatif ve 3-6-9-12. ay kontrol radyografileri aynı pozlama ayarlarında, paralel teknik kullanılarak periapikal radyografi tekniği ile elde edildi. Takip süresince serum 25(OH)D düzeyleri kemilüminesans yöntem ile; TNF- α düzeyleri ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Lezyon alanındaki küçülme mm² olarak, kemik kalitesi fraktal analiz ile hesaplandı. Pre-opertatif ve takip değerleri Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak analiz edildi (p<0.05).

Bulgular: Çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla lezyon alanında anlamlı derecede daha fazla azalma tespit edildi (p<0.05). Çalışma ve kontrol grupları arasında fraktal analiz değerleri, Molven kriterleri skorları ve TNF- α düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Optimum D vitamini seviyesinin (30-50 ng/mL) endodontik tedavi başarısı üzerinde olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın limitleri dahilinde, uygun görüldüğü durumda takviye ile D vitamini seviyesinin optimum düzeye çıkarılmasının periapikal lezyonlu dişlerin iyileşme sürecinde yararlı olabileceği sonucuna varılabilir.

Anahtar kelimeler: Kök kanal tedavisi, Periapikal iyileşme, Periapikal lezyon Vitamin D

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Endodontics

Thesis Type : Randomized Controlled Clinical Trial

Supervisor : Asst. Prof. Banu ARICIOĞLU

Author : RA Dt. Edanur MARAŞ

Year : 2022

Pages : 104

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON APICAL LESION HEALING RATE: PROSPECTIVE, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Aim: This study aimed to evaluate the effect of vitamin D supplementation on the healing rate of periapical lesion and the quality of newly formed bone radiographically and biochemically.

Material and Method: Systemically healthy male subjects with a periapical lesion of 5 mm or more in diameter with mandibular molar teeth, and serum 25(OH)D levels in the range of 20-30 ng/mL were included in this study. A total of 73 individuals were randomly divided into study (n=37) and control (n=36) groups. The serum 25(OH)D level was maintained at an optimal level (30-50 ng/mL) by supplementing the study group with vitamin D, while the control group, whose serum 25(OH)D level was <30 ng/mL (deficient), was followed up without any supplementation. Teeth with periapical lesions were treated using a standard endodontic protocol. Pre-operative and 3-6-9-12th monthly control radiographs were obtained with the periapical radiography technique using the parallel technique at the same exposure settings. During the follow-up, serum 25(OH)D levels were measured by chemiluminescence method, while TNF- α levels were measured using an ELISA kit. The reduction in the lesion size was calculated in mm², and the bone quality was calculated by fractal analysis. Pre-operative and follow-up values were statistically analyzed with the Mann-Whitney U test ($p < 0.05$).

Results: A significantly greater reduce in the lesion size was identified in the study group compared to the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference between the study and control groups in terms of fractal analysis values, Molven criteria scores, and TNF- α levels ($p > 0.05$).

Conclusion: It has determined that the optimum vitamin D level (30-50 ng/mL) has a positive effect on the success of endodontic treatment. Within the limits of this study, it can be concluded that optimizing the vitamin D level with supplementation, if appropriate, may be beneficial in the healing process of teeth with periapical lesions.

Key words: Root canal treatment, Periapical healing, Periapical lesion, Vitamin D

KISALTMALAR

% :	Yüzde
< :	Küçüktür
> :	Büyüktür
°C:	Derece santigrat
1,25(OH)₂D₃:	1.25-dihidroksi vitamin D (1.25-dihidroksi kolekalsiferol, kalsitriol)
2D:	İki boyutlu (Two dimensional)
3D:	Üç boyutlu (Three dimensional)
25(OH)D:	25-hidroksi vitamin D (25-hidroksi kolekalsiferol, kalsidiol)
xg:	Çarpı yerçekimi
AAE:	Amerikan Endodonti Birliği (American Association of Endodontists)
Ark:	Arkadaşları
CBCT:	Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (Cone beam computed tomography)
COVID-19:	Koronavirüs hastalığı 2019
C22:	22 numaralı karbon
C24:	24 numaralı karbon
DICOM:	Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine)
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
EDTA:	Etilendiamintetraasetik asit
ESE:	Avrupa Endodonti Derneğı (European Society of Endodontology)
FA:	Fraktal analiz
FB:	Fraktal boyut
HIV:	İnsan Bağışıklık Yetmezliğı Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
IFN-γ:	İnterferon gama

IL-1,2,4,5,6,7,8,10,12:	İnterlökin-1, 2,4,5,6,7,8,10,12
IL-17A:	İnterlökin-17A
IL-1β:	İnterlökin-1 beta
IOM:	Tıp Enstitüsü
ISO:	Uluslararası Standardizasyon Kuruluşu (International Organization for Standardization)
IU:	Uluslararası ünite (International unit)
JPEG:	Birleşik Fotoğraf Uzmanları Grubu (Joint Photographic Experts Group)
KKT:	Kök kanal tedavisi
kV:	Kilovolt
LPS:	Lipopolisakkarit
mA:	Miliamper
M-CSF:	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MED :	Minimal Eritem Doz (Minimal Erytema Dose)
mL:	Mililitre
mm	Milimetre
mm²:	Milimetre kare
mm³:	Milimetre küp
MMP:	Matriks metalloproteinaz
MRG:	Magnetik rezonans görüntüleme
mRNA:	mesajcı Ribonükleik asit
NaOCI:	Sodyum hipoklorit
ng/L:	1 litre başına nanogram
ng/mL:	1 mililitre başına nanogram
NK:	Doğal katil hücre (Natural killer)
nm:	Nanometre
nmol/L:	1 litre başına nanomol
NF-κB:	Nükleer Faktör kappa B
Ör:	Örneğin
OPG:	Osteoprotegerin

PAI:	Periapikal indeks skorlama sistemi
PDL:	Periodontal ligament
PEDI:	Periapikal ve Endodontik Durum İndeksi
PTH :	Paratiroid hormon
p :	Anlamlılık düzeyi
PLAP-1	Periodontal ligament ilişkili protein-1
PMNL:	Polimorfonükleer lökosit
Pre-op:	Pre-operatif
RANK :	Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B
RANKL :	Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand
RANK/RANKL/OPG:	Nükleer faktör kappa B ligand/Osteoprotegerin reseptör aktivatörü
RTEÜ:	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
ROI:	İlgi bölgesi (Region of interest)
rpm:	Dakikadaki devir sayısı (Revolutions Per Minute)
Sn:	Saniye
TGF-beta 1:	Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1
TIFF:	İngelenmiş resim dosyası biçimi (Tagged Image File Format)
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü alfa
TLR:	Toll benzeri reseptör
USG:	Ultrasonografi
UV	Ultraviyole
UVB	Ultraviyole B
VDBP:	D vitamini bağlayıcı protein
VDR:	D vitamini reseptörü
VIP:	Vazoaktif intestinal peptit

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Serum 25(OH)D düzeylerine göre D vitaminine ait klinik tanımlamalar	7
Tablo 2. IOM komitesi tarafından önerilen günlük D vitamini alım gereksinimleri	13
Tablo 3. Yetişkinler için D vitamini replasman stratejileri.....	14
Tablo 4. Molven kriterleri	43
Tablo 5. Molven kriterlerine göre belirlenen iyileşme durumları için verilen skorlar	44
Tablo 6. Tedavi grubu ile kontrol grubunun her bir zaman dilimindeki alan değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	52
Tablo 7. Yaş dağılımına göre grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	53
Tablo 8. Tedavi grubu ile kontrol grubunun her bir zaman dilimindeki FB dış değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	54
Tablo 9. Tedavi grubu ile kontrol grubunun her bir zaman dilimindeki FB iç değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	55
Tablo 10. 30 yaş altı ile 30 yaş üstü arasında her bir zaman dilimindeki FB iç değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	56
Tablo 11. Tedavi grubu ile kontrol grubunun her bir zaman dilimindeki TNF- α değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	57
Tablo 12. Molven değerlerinin gruplara göre dağılımı	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. D ₂ ve D ₃ vitaminlerinin kimyasal formülleri	3
Şekil 2. D vitamini metabolizması	5
Şekil 3. COLEDAN-D ₃ oral damla	38
Şekil 4. Periapikal radyografilerin paralel teknikle alınması	39
Şekil 5. Preoperatif periapikal radyografi üzerinde periapikal lezyon sınırının iç ve dış kısımlarından ROI seçimi	40
Şekil 6. Fraktal analiz. (a: Gauss filtresi. b: Çıkarma. c: 128 gri ton eklenmesi. d: Görüntünün ikili hale getirilmesi e: Aşındırma. f: Genişletme. g: Tersine çevirme. h: İskeletleştirme).....	42
Şekil 7. Noktalara hizalanan doğrunun eğimi ile fraktal boyutun belirlenmesi	42
Şekil 8. MicroDicom yazılımı kullanılarak periapikal lezyon sınırlarının manuel olarak çizilmesi ve mm ² olarak lezyon alanlarının hesaplanması	43
Şekil 9. Sarı kapaklı tüplere alınan kan örnekleri.....	45
Şekil 10. Kan örneklerinin santrifüj edilmesi.....	46
Şekil 11. Serum kısmının ayrılarak ependorf tüplere aktarılması	47
Şekil 12. Ependorf tüplerde toplu halde saklanan serum örnekleri.....	46
Şekil 13. Kemilüminesans immünassay yöntemiyle D vitamininin çalışılması.....	47
Şekil 14. Üretici talimatları doğrultusunda ELISA yöntemi ile serum TNF- α seviyelerinin tespit edilmesi.....	48
Şekil 15. Çalışmaya ait akış diyagram.....	50
Şekil 16. Gruplara göre bireylerin yaş dağılımını gösteren grafik	51
Şekil 17. Lezyon alanının ortanca verilerinin gruplara göre zamansal dağılımını gösteren grafik	52
Şekil 18. Lezyon alanının ortanca verilerinin 30 yaş atı ve üstü gruplarına göre zamansal dağılımını gösteren grafik	53
Şekil 19. FB dış verilerinin gruplara göre zamansal dağılımını gösteren grafik.....	54
Şekil 20. FB iç verilerinin gruplara göre zamansal dağılımını gösteren grafik.....	55
Şekil 21. FB iç verilerinin 30 yaş atı ve üstü gruplarına göre zamansal dağılımını gösteren grafik	56

Şekil 22. TNF- α ortanca verilerinin gruplara göre zamansal dağılımını gösteren grafik.....	57
---	----



1. GİRİŞ

Apikal periodontitis, pulpada bulunan mikrobiyal enfeksiyonun neden olduğu, periapikal dokularda inflamatuvar yanıt ve kemik yıkımı ile karakterize olan dünya çapında yaygın görülen bir enfeksiyöz hastalıktır.¹ Çürük, travma ve mikroorganizma invazyonu gibi çeşitli faktörler nedeniyle meydana gelen inflamasyonun ilerlemesi pulpa nekrozu ile sonuçlanır. Ardından periradiküler alanda, nekrotik pulpaya karşı oluşan ve enfeksiyonu sınırlamaya çalışan enflamatur yanıt gelişir. Bu enflamatuvar yanıt ile konak dokuda doğal ve adaptif immün yanıtlar aktive olur ve osteoklastogenezis sonucu periapikal lezyon meydana gelir.² Enfekte kök kanallarında bulunan yüksek bakteri konsantrasyonu, yüksek proinflamatuvar sitokin miktarı ile koreledir. Periapikal lezyonların interstisyel sıvısında tespit edilen proinflamatuvar sitokin olan Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), aktive edilmiş T hücreleri, Doğal katil hücreler (NK hücreleri), mast hücreleri ve lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış makrofajlar tarafından salgılanabilir. TNF- α , kollajenaz ve Prostaglandin E2 üretimi, kemokin, sitokin, hücre adezyon molekülleri ve kemik rezorpsiyonunun indüksiyonuyla ilgili faktörleri uyarır.³

Endodontik tedavi ile periapikal lezyon oluşumuna sebep olan etiyolojik faktörler ortadan kaldırılır ve lezyonun iyileşmesi sağlanır.^{4,5} Apikal periodontitis bulunmayan dişlerde başarı oranı %92 olarak bildirilirken, apikal periodontitis bulunan dişlerde başarı oranı %74'lere düşmüştür.⁶ Hastanın genel sağlık durumu, apikal periodontitisin patogenezi, tedavisini ve tedavi sonrası uzun dönem başarısını etkilemektedir.^{7,8}

D vitamini, yeterli güneş ışığına maruz kalındıktan sonra deride endojen üretilen veya diyet yoluyla elde edilebilen, kalsiyum ve fosfor homeostazında anahtar rol oynayan, yağda çözünen bir vitamindir. Araştırmalarda, etkisinin sadece kemik metabolizması ile sınırlı kalmayıp hücre farklılaşması, apoptozu ve proinflamatuvar sitokin üretiminin inhibisyonu ile anti-enflamatuvar etki göstermesi gibi biyolojik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir.^{9,10} D vitamini tüm bu özellikleri nedeniyle genel sağlık için çok önemlidir ve D vitamini yetersizliği dünya nüfusunun neredeyse %50'sini etkilemektedir.¹¹ Üretilen D vitamini miktarı, günün saatine,

mevsime, cilt pigmentasyonuna, yaşanan coğrafi bölgeye ve yaşam tarzı gibi pek çok faktöre göre değişkenlik gösterebilmektedir.¹²

D vitamini eksikliği ile yara iyileşmesinde gecikme, diş eti inflamasyonu, diş kaybı ve klinik ataşman kaybı insidansı arasında bağlantı olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.¹³⁻¹⁵ Ayrıca, D vitamini replasmanı ile alveolar kemik rezorpsiyonunun azaldığı, kemik mineral yoğunluğunun arttığı ve periodontal tedavi sonuçları üzerinde yararlı etki sağlandığı rapor edilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ D vitamini ile ağız diş sağlığı arasındaki bağlantı diş hekimliğinin birçok alanında araştırılmış olmasına rağmen periapikal lezyon iyileşmesi üzerine olan etkilerini inceleyen bir yayın bulunmamaktadır.¹⁹⁻²¹

Bu çalışmanın amacı, takviye yoluyla optimum seviyede tutulan D vitamini düzeyinin kök kanal tedavisi (KKT) endikasyonu konulmuş, geniş çaplı periapikal lezyonların iyileşme hızına ve yeni oluşan kemik kalitesine olan etkisinin 3, 6, 9, 12 ay süre ile radyografik olarak takip edilerek değerlendirilmesidir. Sıfır hipotezi, optimum ve yetersiz D vitamini seviyelerine sahip bireylerde apikal lezyon iyileşme hızı, iyileşme şekli ve yeni oluşan kemik kalitesi arasında fark olmadığı şeklinde kurulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

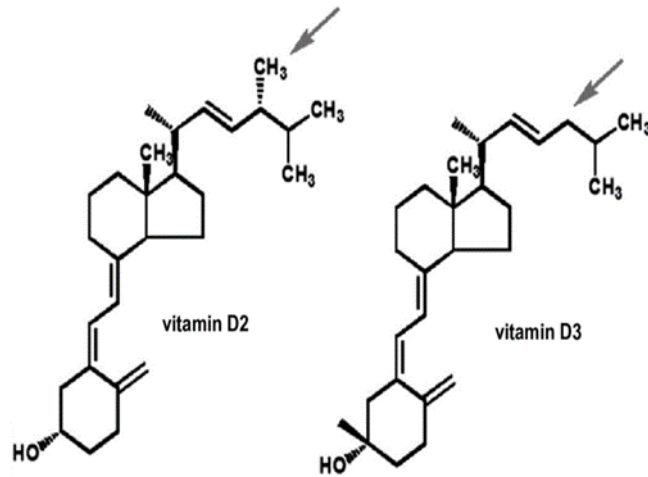
Kuzey Avrupa ülkelerinde ve özellikle İngiltere’de 1600’lerin ortalarında endüstrinin yoğun olduğu kentlerde yaşayan çocuklardaki kemik bozuklukları dikkat çekmeye başlamıştır.^{22, 23} D vitamini eksikliği ile bağlantılı olan ve yumuşak, güçsüz, deforme kemiklere sebep olan raşitizm insidansı, Sanayi Devrimi ile insanların tarlalardan fabrikalara gitmeleriyle yükselme göstermiş ve raşitizm Avrupa’da salgın haline gelmiştir.¹² 1822 gibi erken bir tarihte, Polonyalı bir doktor olan Sniadecki, Varşova’da yaşayan çocukların raşitizm hastalığına kasabada yaşayan çocuklardan daha fazla yakalandığını açıklamıştır. Bu raşitizm ve güneş ışığı arasında kurulan ilk bağlantı olmuştur.²⁴ 1920 yılında raşitizm geliştirdikleri köpekler üzerinde çalışan araştırmacılar balık ciğeri yağı ile beslenen köpeklerde raşitizmin engellendiğini göstermişlerdir. Araştırmacılar hastalığı engelleyen maddenin vücut tarafından üretilmediğini, sadece yağın içinde bulunduğunu sanmışlar ve bu önemli besine

vitamin adını vermişlerdi. Bundan 4 yıl sonra diğer araştırmacılar D vitamininin güneş ışığına maruz kalınca üretildiğini bulmuşlardır. Dolayısıyla, D vitaminini endojen olarak sentezleme yeteneği, "vitamin" teriminin doğru kullanılmadığı anlamını taşımaktadır. Ancak vücut için önemli olması ve isminin uzun yıllar süren geleneği sebebiyle, hala resmi olarak vitamin olarak adlandırılmaktadır.^{3, 25}

D vitamini, organ, doku ve vücut hücreleri üzerinde önemli etkileri olan ve diğer vitamin türlerinden farklı olarak endojen olarak üretilebilen güçlü bir steroid hormondur. D vitamini yağda eriyebilir, kendi reseptörlerine bağlanmak için hücre zarından geçebilir ve vücutta depo edilebilir.²⁶ Biyokimyasal süreçlerde kaynakları bakımından farklı olan, yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki farklı formda D vitamini vardır. Bunlar D₂ vitamini (kalsiferol) ve D₃ vitaminleridir (kolekalsiferol).²⁷ D₂ ve D₃ vitaminleri, vücutta benzer yolla metabolize oldukları için ortak olarak D vitamini olarak adlandırılırlar.²⁸

2.1.1. D Vitamininin Yapısal Özellikleri

D vitamini moleküllerinin yapısı sekosteroid (steroid halkalarındaki bağlardan birinin koptuğu steroid) halka sistemidir.²⁹ D₂ vitamininde 22 ve 24 numaralı karbonlar (C22 ve C24) arasında bir çift bağ ve 24 numaralı karbondan (C24) bir metil grubu içeren yan zincir bulunması, D₂ vitamini ve D₃ vitamini arasındaki yapısal farklılığı oluşturur (Şekil 1).³⁰



Şekil 1. D₂ ve D₃ vitaminlerinin kimyasal formülleri³¹

2.1.2. D Vitamininin Sentezi ve Metabolizması

Bitkisel orijinli olan ergosterol besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalması ile ergosterol kalsiferol (ergokalsiferol)'a dönüştürülür. Kolekalsiferol, dışardan alınamaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analogu prekürsörü sayılır. Kolekalsiferol, 290-315 nm dalga boyundaki UV ışınların etkisiyle epidermiste bulunan 7-dehidrokolesterol'den üretilir. Kısmen hayvansal kaynaklı besinler içerisinde alınabilir.²⁹ D vitamini özellikle balık yağı, somon balığı gibi yağlı balıklar ve vitamin takviyeli yiyeceklerde bulunmaktadır.³² D₂ ve D₃ vitaminleri, yağda çözünülebilir oldukları için safra asitlerinin varlığı ile ince bağırsaktan absorbe edilirler ve lenf sistemi yoluyla kan dolaşımına geçerler.³³ D vitaminleri ve aktif metabolitleri, kanda özel bir D vitamini bağlayıcı protein (VDBP) olan alfa-globüline bağlanarak taşınırlar. Serbest olarak sadece %1-3 kadarı dolaşımda bulunur.³⁴

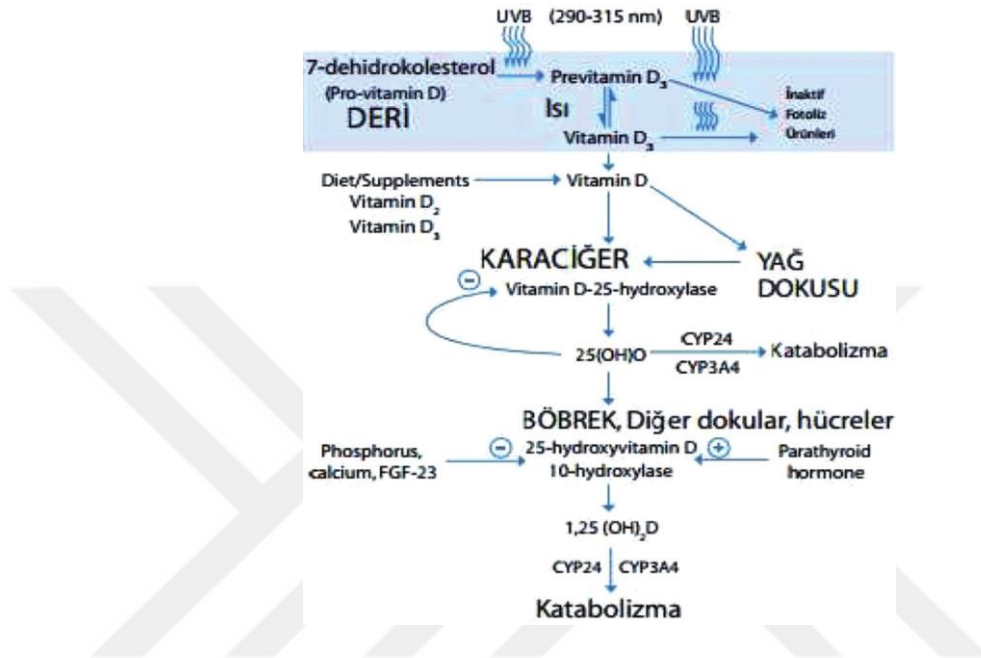
D vitamini, iki basamaklı bir biyoaktivasyona uğrayarak asıl etkin formu olan 1,25-dihidroksi D vitamini [kalsitriol, 1,25(OH)₂D₃, aktif D vitamini] oluşturulmuş olur. İlk basamakta, karaciğerde yerleşim gösteren 25-hidroksilaz enzimi ile previtamin D molekülünden 25-hidroksikolekalsiferol [kalsidiol, 25(OH)D] oluşturulur.³⁵ VDBP'ye en fazla afinite gösteren D vitamini türevi olması sebebiyle 25(OH)D, serumda en fazla bulunan D vitamini metabolitidir ve yarılanma ömrü 19 gün kadardır.²⁹

İkinci basamakta, 25(OH)D taşıyıcı eşliğinde veya serbest formunda böbreklere getirilir ve böbrek proksimal tubuluslarında 1- α hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)₂D₃'e dönüştürülür. D vitamini formları arasında, fonksiyonel ve en etkin hormon şekli olan bu son metabolitin yarılanma ömrü ortalama 4-6 saat kadardır.³⁶,³⁷ Ayrıca, plazma konsantrasyonu 25(OH)D'nin binde biri kadardır. 1- α hidroksilaz enzimi, böbrek dışında prostat, meme, plasenta, akciğer, paratiroid hücreleri ve makrofajlarda bulunur. Bu bağlamda esas olarak böbreklerde sentezlenen 1,25(OH)₂D₃, ektopik olarak da sentezlenebilir.^{29, 38}

İkinci basamak, etkin hormon sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır ve D vitamini metabolizması çeşitli regüle edici faktörler tarafından etkilenir. Serum kalsiyum ve fosfat seviyesi, kalsidiol ve kalsitriol miktarları, paratiroid hormon (PTH),

büyüme hormonu ve prolaktin, D vitamin metabolizmasının çeşitli düzenleyici faktörleridir.^{29, 39}

D vitamini ve metabolitleri, karaciğerde hidroksillenerek konjugasyon yoluyla katabolize edilirler. İnaktive edilen D vitamini metabolitlerinin büyük bir kısmı safra içine atılır ve enterohepatik dolaşıma geçerler (Şekil 2).²⁹



2.1.3. D Vitamininin Etki Mekanizması

Aktif D vitamini metabolitinin [1,25(OH)₂D₃], kan kalsiyum ve fosfat düzeyini yükselterek kemik mineralizasyonunu artırmasının yanı sıra pek çok fizyolojik görevi vardır. Bağırsak, kemik, böbrek, paratiroid hücrelerinin nükleus ve sitoplazmaları içerisinde bulunan ve transkripsiyon faktörünün nükleer reseptör süper ailesine ait olan D vitamini reseptörü (VDR), spesifik olarak D vitamininin aktif metabolitine bağlanarak onun hedef hücreler üzerinde etki göstermesine aracılık eder.^{29, 41}

Aktif D vitamini hedef hücreye girerek VDR'ye bağlanır ve kompleks bir yapı oluşur. Oluşan kompleks yapı nükleusa geçer ve orada biyolojik etkilerin meydana gelmesini sağlayan özel genleri aktive eder. Bunun sonucunda D vitamininin etkisi için gerekli olan, protein ve enzim sentezinin hücrelerde artırılmasını sağlayan özel mRNA'lar (mesajcı RNA'lar) sentezlenmiş olur. VDR'ye en yüksek afinitesi olan 1,25(OH)₂D₃, 200'den fazla gene etki eder ve vücuttaki pek çok dokuda bulunabilir.

^{29, 42} VDR proteini, transkripsiyonel cevabı kontrol ettiği için, VDR geninde meydana gelen genetik değişiklikler sonucu hücre çoğalması, immün fonksiyon ve kalsiyum metabolizması olumsuz etkilenebilir. ³² Ayrıca aktif D vitamininin plazma membran reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen nongenomik etkileri de bulunur. Gen transkripsiyonu düzenlenerek oluşan genomik etki saatler veya günler içerisinde gerçekleşir. İyonların hücre membranından geçişini değiştirerek ya da intrasellüler yolların aktivasyonunu sağlayarak gerçekleşen nongenomik etki ise dakikalar içerisinde meydana gelebilir. ⁴²

2.1.4. D Vitamini Kaynakları

D vitamininin başlıca kaynağı güneş ışığıdır. Sınırlı sayıda besin ve D vitamini açısından zenginleştirilmiş gıdalar alternatif D vitamini kaynaklarıdır. ⁴² Dengeli bir beslenme ile bile yeterli D vitamini seviyesine ulaşmak kolay değildir. ⁴³ Çoğu insan D vitamini ihtiyacının %90'ından fazlasını güneş ışığına maruziyet ile karşılar. Tüm vücudun minimal eritem dozda (1 MED; yani cildin hafif kızarıklığı) güneş ışığına maruz kalması ile üretilen D vitamini miktarı, oral olarak alınan 10.000 ila 25.000 Uluslararası ünite (IU) D vitaminine eş değerdir. Haftada iki ila üç kez el, yüz, kol ve bacakların 1 MED güneş ışığına maruz kalması, vücudun D vitamini ihtiyacının karşılanması için yeterlidir. Somon, uskumru, ringa balığı gibi yağlı balıklar ve morina karaciğeri yağı da dahil olmak üzere balık yağları, D vitamini içeren az sayıda doğal gıdalara örnek gösterilebilir. ²⁴ Ayrıca süt, portakal suyu, bazı tahıllar ve güneş gören mantarlar az miktarda da olsa D vitamini içerirler. ^{44, 45} Yaygın olarak balık tüketmeyen ve diyetle ideal D vitamini seviyesini karşılayamayan toplumlarda beslenme stratejileri yapılarak, gıdalar D vitamini açısından güçlendirilmiştir. ⁴⁵ Süt, bazı meyve suyu ürünleri, ekmek, yoğurt, peynir ve kahvaltılık tahıllı gevrekler, D vitamini yönünden zenginleştirilmiş gıdalara örnek olarak verilebilir. Çeşitli D vitamini içeren multivitaminler ve sadece D vitamini içeren takviyeler de D vitamini seviyesinin optimize edilmesi için günümüzde kullanılmaktadır. ^{32, 46}

2.2. Normal D Vitamini Seviyesi ve D Vitamini Toksisitesi

Osteomalazi veya rikets gelişmesini önleyen ve optimum düzeyde diyet kalsiyum emilimi sağlayarak serum PTH seviyesini normal aralıkta tutabilen seviye 'normal D vitamini seviyesini' ifade eder. ⁴⁷ D vitamini seviyesi tespit edilirken aktif D vitamini formu olan 1,25(OH)₂D₃ yerine D vitamininin dolaşımdaki majör formu

olan 25(OH)D'ye bakılır. Çünkü 25(OH)D'nin yarılanma ömrü 2-3 hafta iken, 1,25(OH)₂D₃'nin yarılanma ömrü 4-6 saat kadar kısadır ve dolaşımdaki düzeyi 25(OH)D düzeyinden 1000 kat daha düşüktür.⁴⁸ Ayrıca, parathormon D vitamini eksikliğinde 1,25(OH)₂D₃ oluşumunu artırdığı için 1,25(OH)₂D₃ seviyeleri genellikle normaldir ya da ara sıra yüksek tespit edilebilir.⁴⁹

Optimum 25(OH)D konsantrasyonları konusunda fikir birliği olmamakla birlikte birçok kılavuz D vitamininin 20 ng/mL'nin (mililitre başına 20 nanogram) üzerinde bir değerde olmasını yeterli, 10 ile 20 ng/mL arasındaki değerini yetersizlik, 10 ng/mL'nin altındaki seviyelerde bulunmasını ise eksiklik olarak ifade etmektedir.⁵⁰⁻⁵⁴ Buna karşın Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society),⁵⁵ Amerika Geriatri Derneği (American Geriatric Society),⁵⁶ Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation)⁵⁷ ve Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation)⁵⁸ 30 ng/mL'nin üzerinde olan 25(OH)D vitamini seviyesinin düşme ve kırık riskini en aza indirdiğini savunmaktadır. Ayrıca, 25(OH)'nin kemik dışı etkileri için 30-50 ng/mL seviyesinde olması önerilmektedir (Tablo 1). Bu bilgiler ışığında genel bakış açısına göre 20 ng/mL, normal serum D vitamini konsantrasyonu olarak kabul edilse de organizmanın maksimum kas-iskelet sağlığı ve iskelet dışı etkileri için gerekli olan optimum D vitamini seviyesi 30 ng/mL'nin üzerindedir.^{55-57, 59}

Tablo 1. Serum 25(OH)D düzeylerine göre D vitaminine ait klinik tanımlamalar^{55, 60}

	25(OH)D seviyesi
Küresel Konsensüs	Eksiklik <12 ng/mL Yetersizlik 12-20 ng/mL Yeterli >20 ng/mL
Amerika Endokrin Derneği	Eksiklik <20 ng/mL Yetersizlik 21-29 ng/mL Yeterli >30 ng/mL

Uzun süreli güneş ışınlarına maruz kalınması ile D₃ vitamini ve D₃ previtamini aktif olmayan metabolitlere dönüşür ve D₃ vitamini üretilemez.⁶¹ Ayrıca D vitamini takviyesinin aşırı dozda olması, D vitamininin reseptöründen ayrılarak ihtiyaç fazlası D vitamini miktarının artmasına neden olur. Serum 25(OH)D seviyesi 88 ng/mL nin üzerinde olduğu durumda hiperkalsüri gelişebilir. D vitamini seviyesi 100 ng/mL nin üzerine çıktığında D vitamini toksisite riski artmaktadır. 150 ng/mL den daha yüksek D vitamini seviyelerinde ise D vitamini intoksikasyonu oluşur. Akut D vitamini

intoksikasyonu, çoğunlukla polidipsi, poliüri, konfüzyon, kusma, konstipasyon ve kas güçsüzlüğü semptomları ile birlikte hiperkalsüri ve hiperkalsemiye bağlı gelişir.^{61, 62} Kronik D vitamini intoksikasyonu serum kalsiyum miktarının artmasına, vasküler kalsifikasyonların artışı sonucu hipertansiyon gelişimine, kemik demineralizasyonuna, nefrokalsinoza ve ağrılara yol açabilir. Tıp Enstitüsünün (IOM) tavsiyeleri doğrultusunda günlük güvenli D vitamini replasman dozunun limiti 4000 IU/gün olmalıdır.⁶¹

2.2.1. D Vitamini Eksikliği

Küresel bir sağlık sorunu olan D vitamini eksikliği, dünya çapında bir milyardan fazla insanı etkilemektedir ve artık bir pandemi olarak kabul edilmektedir.^{12, 63} UV radyasyonun D vitamini eksikliğini giderilmesi için yeterli olduğu kabul edilen düşük enlemli yıl boyu güneş gören ülkelerde ve D vitamini takviyelerinin uygulandığı sanayileşmiş ülkelerde bile düşük D vitamini seviyelerinin yaygın olduğu görülmektedir.⁶⁴ Yapılan bir çalışmada 12 yaş üstü bireylerin %70'inden fazlasının serum 25(OH)D değerlerinin 32 ng/mL seviyesinden daha düşük olduğu rapor edilmiştir.⁶⁵

2.2.1.1. D Vitamini Eksikliğini Sebepleri

1. UV ışınlarına maruziyet ile ilgili faktörler

D vitamini eksikliğini başlıca nedeni yetersiz güneş ışığına maruz kalınmasıdır.³² UV ışınlarının deriye nüfuz etmesini engelleyen veya yeryüzüne iletimini azaltan aşağıdaki faktörler D vitamini sentezini olumsuz etkileyebilir:^{24, 66}

➤ Mevsim, enlem ve ozon tabakası

Yaşanılan ülkenin bulunduğu enlem yükseldikçe yeryüzüne ulaşan UV ışın miktarı azalmaktadır. Ayrıca güneş ışınlarının dünyaya geliş açılarının değişmesi sonucu kış mevsiminde UV ışınlarının yoğunluğu azalmaktadır.⁶⁷ Ülkemize yakın paralelde bulunan Boston'da yapılan bir araştırmada, en yüksek D vitamini sentezinin haziran ve temmuz aylarında olduğu bildirilmiştir.⁶⁸ Ülkemizin coğrafi konumu itibarıyla kasım ve nisan ayları arasındaki dönem D vitamini sentezi için uygun değildir.⁶⁹ Gün içerisinde ise sabah erken ve öğleden sonraki geç saatlerde D vitamini sentezi neredeyse hiç gerçekleşmezken, güneş ışınlarının dik geldiği öğle saatleri D vitamini sentezi için en etkili dönemdir.⁶⁷ Ozon tabakası, D vitamini sentezi için gerekli olan 290 nm dalga boyundaki UV ışınlarının yeryüzüne ulaşmalarına izin

vermektedir. Ozon tabakasının kalınlaşması ile UV ışınlarının yeryüzüne ulaşması engellenir ve bu durum D vitamini sentezinin azalmasına yol açabilir.⁷⁰ Ayrıca atmosferde hava kirliliği nedeniyle miktarı artan azot dioksit gazı da UV ışınlarını absorbe ederek D vit sentezini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.⁷¹

➤ *Yaşlanma*

Yaşlanma ile birlikte deride bulunan D vitamin öncüsü olan 7-dehidrokolesterol konsantrasyonları azalır. 70 yaşındaki bir bireyin sahip olduğu 7-dehidrokolesterol konsantrasyonu genç bir yetişkine kıyasla %75 daha azdır. Bu nedenle derideki D vitamini sentez kapasitesi yaşlandıkça azalmaktadır. Ayrıca yaşlı popülasyonda vücuttaki yağ oranının artışı ve çeşitli ilaçların kullanılmaya başlanması da D vitamini seviyelerini olumsuz etkilemektedir.⁷²

➤ *Koyu ten rengi*

Açık ve koyu tenli bireylerin ciltlerinde benzer miktarlarda previtamin D bulunmaktadır ve D vitamini sentez kapasiteleri de birbirlerine yakındır. Ancak koyu renk cilde sahip bireylerin epidermis tabakalarında daha fazla melanin pigmenti bulunması nedeniyle D vitamini üretim miktarları açık tenli bireylere göre daha azdır. Çünkü melanin pigmenti Ultraviyole B (UVB) ışınlarının deriden absorpsiyonu için 7-dehidrokolesterol ile yarışır ve D₃ vitamin sentezini büyük ölçüde kısıtlar. Koyu ten rengine sahip bir bireyin açık tenli bir birey ile benzer miktarda D vitamini sentezleyebilmesi için 10-50 kat daha fazla UVB ışını almasına ihtiyacı vardır.⁷³

➤ *Güneş koruyucuları*

Güneş koruyucuları deriye gelen UVB ışınlarını absorbe ederek D vitamini sentezini olumsuz etkiler. Güneş koruması 8 olan bir güneş kremi UVB ışınlarının %95'ini absorbe ederek deride meydana gelen D vitamini sentezini %95 oranında azaltırken, güneş koruması 15 olan bir güneş kremi UVB ışınlarının %99'unu absorbe eder ve D vitamini sentezini %99 oranında azaltır.⁷⁴

➤ *Maruz kalma süresi*

UV ışınlarına maruz kalınmaya başlandıktan 24 saat sonra eritem oluşturan minimum UVB ışını miktarı MED'i ifade eder.⁷¹ MED, insanlar arasında ve deri tipine bağlı olarak büyük farklılıklar gösterebilir. Güneş ışığına maruz kalınan sürenin artması ile D vitamini sentezi sürekli olarak artış gösteremez ve belirli bir seviyede sabit kalır. Ayrıca bu durum DNA (Deoksiribo nükleik asit) hasarı riskini artırır ve

fotokarsinojenik etki gösterebilir. Bundan dolayı uzun süreli güneşlenmeye kıyasla kısa süreli periyodlar ile sık sık güneş ışınından yararlanılması tercih edilmelidir.⁷⁵

➤ *Giyim tarzı*

D vitamininin sentezlenme miktarı doğrudan güneş ışığına maruz kalan deri alanı ile ilişkilidir. Bu nedenle kültürel veya dini sebeplerle tercih edilen kapalı kıyafetler direkt olarak güneş ışığı alımını engelleyerek deride gerçekleşen D vitamini sentezini azaltır.⁷⁶

➤ *Düşük rakım*

Güneşten gelen UV ışınlar düşük rakımlarda atmosfer tarafından daha fazla emildiği için düşük rakımda yaşayan bireyler yüksek rakımlarda yaşayan bireylere kıyasla UVB ışınlarına daha az maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle düşük rakımlarda yaşamak doğal olarak D vitamini eksikliği riskini artırabilir.¹²

2. *Tıbbi ve fiziksel faktörler*

➤ *Obezite*

D vitamini yağda çözünebilir olduğundan yağ hücreleri tarafından kolayca alınarak artan yağ dokusunda depo edilir ve dolaşımdaki D vitamini miktarı azalmış olur. Ayrıca sedanter yaşam tarzına bağlı olarak kapalı ortamda geçirilen sürenin artması ile güneş ışığı maruziyeti azalır. Bu sebeplerle obezite D vitamini eksikliği için bir risk faktörüdür.⁷⁷

➤ *İlaç kullanımı*

Kullanılan bazı ilaçlar D vitamini metabolizmasını negatif yönde etkileyebilir. Bu ilaçlara örnek olarak glukokortikoidler, antikonvulsanlar [örneğin (ör.), fenitoin, fenobarbital, karbamezapin], barbitürat grubu ilaçlar, antitüberküloz ilaçlar (ör., izoniasid), bronkodilatörler (ör., teofilin), antibiyotikler (ör., rifampin), antiretroviraller, hipolipidemik ilaçlar (örn; orlistat, kolestiramin) verilebilir.⁷⁸

➤ *Çeşitli hastalıklar*

D vitamininin yağda çözünebilir olmasından dolayı diyetle alımının ardından bağırsak hücrelerinden absorbe olabilmesi için diyet içeriğinde yağ mevcudiyeti gereklidir. Gastrointestinal sistem ile ilgili patolojik durumlar (ör., çölyak hastalığı, crohn hastalığı), pankreasın yetersiz fonksiyonu (ör., kistik fibrozis) ve safra yollarındaki rahatsızlıklar diyetle alınan D vitamininin emiliminin bozulmasına neden olarak D vitamini eksikliğine yol açmaktadır.⁷¹ Kolestatik problemler D vitamini

metabolitlerinin idrar yolu ile kaybına neden olarak bağırsaklardan D vitamini absorpsiyonunu azaltır.⁷⁹ 25(OH)D yıkımının artmasına sebep olan nefrotik sendrom, 25(OH)D sentezinin azalmasına sebep olan karaciğer yetmezliği ve 1,25(OH)₂D₃ sentezinin azalmasına yol açan kronik böbrek hastalıkları D vitamini metabolizmasını olumsuz etkilemektedir.⁸⁰

➤ *Yetersiz beslenme*

D vitamininin sınırlı sayıda besinde doğal olarak bulunması nedeniyle yetersiz beslenme D vitamini eksikliğinde düşük rol olsa da göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür. Ayrıca D vitamini takviyesinin düşük miktarlarda alınması/hiç alınmaması ya da gıdaların D vitamini yönünden desteklenmemesi D vitamini eksikliğine yol açabilir. Bu koşullar ile bağlantılı olarak sosyoekonomik durum da D vitamini eksikliği üzerinde etkili bir faktördür.⁸¹

➤ *Hamilelik, laktasyon dönemindeki bebekler*

Fetüsün annenin D vitaminini kullanması nedeniyle hamile kadınlarda D vitamini eksikliği yaygın görülmektedir. Birçok anne doğum öncesi D vitamini takviyesi almasına rağmen, annelerin %50'sinde ve yeni doğanların %65'inde D vitamini eksikliği görüldüğü tespit edilmiştir. Herhangi bir D vitamini takviyesi almayan ve anne sütü ile beslenen laktasyon dönemindeki bebekler, anne sütünün çok az miktarlarda D vitamini (litre başı 20 IU) içermesi nedeniyle D vitamini eksikliği açısından risk altındadır.¹²

2.2.2. D Vitamini Eksikliğinde Görülen Belirti ve Bulgular

D vitamini eksikliği ile ilişkili olan belirtiler hemen ortaya çıkmayabilir ve başka medikal durumlar ile ayrımı yapılamayabilir. D vitamini seviyelerinin birçok hastalık bulgusu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle D vitamini eksikliği 'sessiz salgın' olarak ve bu eksiklik ile bağlantılı olan hastalıklar 'uzun süre gizlenen yetersizlik hastalıkları' olarak nitelendirilmiştir.

D vitamini eksikliğinde görülen belirtiler:

➤ Dental bozukluklar (Diş erüpsiyonunda gecikme, diş çürükleri, periodontal hastalıklar)¹²

➤ Halsizlik ve kolay yorulma

➤ Kas güçsüzlüğü ve kronik kas ağrıları

➤ İskelet sistemi ağrıları

- Tekrarlayan enfeksiyonlar
- Depresyon¹²

D vitamini eksikliği ile ilişkili olan hastalıklar:

- Rikets, gelişim bozuklukları, raşitizm, osteomalazi, kifoskolyoz, hipokalsemi
- Solunum yolu hastalıkları (üst solunum yolu enfeksiyonları, astım, tüberküloz)
- Otoimmün hastalıklar (Tip 2 diyabet, tip 1 diyabet, multipl skleroz, romatoid artrit, Crohn hastalığı)
- Kardiyovasküler hastalıklar (Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı)
- Çeşitli kanser türleri (meme kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri, pankreas kanseri)
- Cilt hastalığı (psöriazis)
- Obezite
- Ruhsal ve bilişsel bozukluklar (depresyon, şizofreni, alzheimer, mevsimsel duygu durum bozuklukları)^{12, 47, 49}

2.2.3. D Vitamini Seviyesinin Optimize Edilmesi ve Korunması

IOM komitesi tarafından, güneş ışınlarına maruziyeti minimum varsayarak D vitamini eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük alım gereksinimleri Tablo 2’de verilmiştir. 19-70 yaş arasında olan yetişkinler için minimum günlük alınması gereken D vitamini önerisi 600 IU ve 71 yaş üstü için bu değer 800 IU’dur. Bununla birlikte, 25(OH)D düzeyini 30 ng/mL'nin üzerine çıkarmak için günlük en az 1500-2000 IU D vitamini alınması gerekmektedir. 65 yaş ve üzerindeki bireylerde düşme ve kırık riskini azaltmak için daha yüksek D vitamini dozları (800-1000 IU) önerilmektedir. Hamilelik veya emzirme dönemindeki kadınların günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU olarak diğer yetişkinlerle aynı seviyede belirlenmiştir. 4000 IU olarak belirlenen günlük alımın üst limiti, toksik veya advers olayların gelişebileceği seviyeyi ifade etmektedir.^{55, 61}

Tablo 2. IOM komitesi tarafından önerilen günlük D vitamini alım gereksinimleri

Yaş grubu	D vitamini	
	Önerilen diyet alımı (IU/gün)	Üst alım seviyesi (IU/gün)
0-6 ay	400	1000
6-12 ay	400	1500
1-3 yıl	600	2500
4-8 yıl	600	3000
9-18 yıl	600	4000
19-50 yıl	600	4000
51-70 yıl (erkekler)	600	4000
51-70 yıl (kadınlar)	600	4000
>70 yıl	800	4000
14-18 yıl (hamilelik/laktasyon)	600	4000
19-50 yıl (hamilelik/laktasyon)	600	4000

D vitamini eksikliği olan hastaların tedavisindeki hedef D vitamini düzeyini 20-50 ng/mL seviyesinde tutmaktır. Başlangıç serum 25(OH)D konsantrasyonuna bağlı olarak D₂ veya D₃ vitamin tipleri kullanılabilir. Ancak D₃ vitamini, D₂ vitaminine tercih edilmektedir. Çünkü D₂ vitamini, VDBP'ye daha az bağlandığı için daha hızlı metabolize edilir ve bu yüzden yarı ömrü D₃ vitaminine göre daha kısadır. Ayrıca, D₂ vitamini D₃ vitaminine göre daha düşük potansiye sahiptir ve 25(OH)D düzeylerini yükseltmede yetersiz kalır. D vitamininin emilimi, besinlerden etkilenmemektedir. Her 100 IU (2.5 mikrogram) D vitamini alımı, serum 25(OH)D seviyesini 0.7-1 ng/mL artırır. Tedavinin 3. ayında serum 25(OH)D düzeyi kontrol edilmeli ve hedeflenen seviyeye ulaşamadığı takdirde daha yüksek doz takviye verilmesi gerekli olabilmektedir.^{50, 55, 61, 82}

30 ng/mL'nin üzerinde 25(OH)D kan düzeyi elde etmek için D vitamini eksikliği olan tüm yetişkinlere 6-8 hafta süre ile 50.000 IU/hafta veya eş değeri 6000 IU/gün D vitamini ile yükleme tedavisi yapılmalı ve ardından 1500-2000 IU/gün D vitamini ile idame tedavisi verilmelidir. Haftalık 50.000 IU dozundan daha yüksek doz verilmemelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşamadığı durumlarda D vitamini

takviyesine 3-6 hafta süre ile 50.000 IU/hafta doz ile devam edilebilir. Malabsorbsiyon sendromlu hastalarda 10.000–50.000 IU/gün gibi daha yüksek dozlar verilmelidir. Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlar ve obez hastalarda yükleme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır (yükleme dozu: 6-8 hafta 100.000 IU/hafta, idame dozu: 3000-6000 IU/gün). 25(OH)D düzeyi 10-20 ng/mL olan yetişkinlere, 800-1000 IU D vitamini takviyesi verilmelidir. 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/mL olanlarda ise 600-800 IU/gün idame dozu verilebilir (Tablo 3).^{55, 61, 83}

Tablo 3. Yetişkinler için D vitamini replasman stratejileri⁶¹

25(OH)D seviyesi	D vitamini replasmanı
<10 ng/mL	6-8 hafta boyunca haftada bir 50000 IU, ardından günlük 800 IU idame dozu ^a
10–20 ng/mL	Günde 800–1000 IU ^a
20–30 ng/mL	Günde 600-800 IU ^a
Altta yatan malabsorpsiyon sendromu	Günde 10000–50000 IU ^a

^aTedaviden 3 ay sonra serum 25(OH)D düzeyi izlenmelidir ve hedef serum düzeyine ulaşamazsa daha yüksek doz gerekebilir.

2.3. D Vitamininin Fonksiyonları

2.3.1. D Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi

D vitamini ve metabolitleri, vücudun kalsiyum homeostazını regüle eden endokrin sistemin önemli bir parçasıdır. Bu amaç için D vitamini bağırsak, böbrek, kemik ve paratiroid bezi gibi birçok doku ile etkileşim halindedir. Aktif form olan 1,25(OH)₂D₃'ün kalsiyum düzenleyici hedef dokular üzerindeki moleküler etkilerine ağırlıklı olarak VDR tarafından kontrol edilen transkripsiyon aracılık eder. Diyet kalsiyum seviyesinin artması veya azalması ile vücudun kalsiyum seviyelerinde meydana gelen değişiklikler, dolaşımdaki hormon seviyelerindeki değişikliklerden önce gelir.⁸⁴

1,25(OH)₂D₃'ün organizmadaki primer görevi, ince bağırsaktan kalsiyum emilimini arttırarak kemik mineralizasyonu için yeterli kalsiyum seviyesini sağlamaktır. Dolaşımdaki serbest kalsiyum düzeyi düştüğünde kalsiyum konsantrasyonunun normal seviyeye çekilmesi için vücutta bazı olaylar meydana gelir.

Kalsiyum ve fosforun Emilimi için D vitamini bağırsakta VDR'ye bağlanır ve bunun sonucunda kalsiyum bağlayan proteinin sentezi artırılarak diyetten gelen kalsiyumun aktif transport ile enterositlere girişi artar. Diyetle alınan kalsiyum ayrıca difüzyon ile de bağırsaklardan emilmektedir. D vitamini eksikliğinde difüzyon ile diyetteki kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun ise %60'ı emilebilmektedir. D vitamini seviyesi yeterli olan bireylerde ise kalsiyum Emilimi %30-80 oranında, fosfor Emilimi ise %80 oranında artmaktadır.⁸⁵

D vitamini yetersizliğinde bağırsaklardan kalsiyum Emiliminin azalması sonucu PTH düzeyi artar. 1,25(OH)₂D₃'ün renal üretimi kalsiyum seviyelerindeki geçici değişikliklerin neden olduğu bu PTH seviyelerindeki yükselmeler tarafından güçlü bir şekilde düzenlenir.⁸⁶ PTH seviyesinin artması ile birlikte 1-α hidroksilaz enzimi aktive olur ve 25(OH)D'den 1,25(OH)₂D₃ sentezi stimüle edilmiş olur. 1,25(OH)₂D₃, böbrek tübüllerinde kalsiyumun geri Emilimini uyarmaktadır ve PTH sekresyonunu baskılamaktadır. Ayrıca D vitamini ve metabolitlerini inaktive eden 24-hidroksilaz enzim ekspresyonunu artırarak böbrekte 1,25(OH)₂D₃ aktivitesini düzenler ve hiperkalsemi oluşumunu engeller. Kalsiyum ve fosforun düşük serum konsantrasyonları da PTH'a benzer şekilde 1-α hidroksilaz enzimini aktive eder. PTH, böbrek tübüllerinde kalsiyumun geri Emilimini arttırmasına karşın fosforun atılımını destekler. Hipofosfatemi durumunda PTH'dan bağımsız bir şekilde böbreklerde 1,25(OH)₂D₃ sentezi artar.^{86, 87}

1,25(OH)₂D₃, kemik iliği hücrelerinde otokrin ve parakrin olarak osteoblastik aktiviteyi düzenler. 1,25(OH)₂D₃ seviyesi yeterli düzeyde ise mezenkimal hücrelerin osteoblastogenezisi aktifleşir ve perilaküner yeniden düzenleme ile osteosit sayıları artırılır.⁸⁸ 1,25(OH)₂D₃ osteoblast hücresindeki VDR ile etkileşime girer ve Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandının (RANKL) ekspresyonunu uyarır. RANKL sayesinde osteoklast oluşumu stimüle olur ve kemikteki kalsiyum mobilize olarak kalsiyum hemotazı korunur.⁴⁹ Bunun yanı sıra D vitamini başlangıçta osteoprotegerini (OPG) baskılamasına rağmen uzun süreli D vitaminine maruz kalmanın OPG ekspresyonunu artırdığı belirtilmiştir.⁸⁹ Ayrıca ratlarda osteopontin ve alkalen fosfatazı uyarması ile D vitamininin anabolik etkileri gösterilmiştir.⁹⁰ İn vivo olarak D vitamin desteği ile RANK/RANKL (Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B/ Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand) sinyalizasyonu inhibe edilmiş ve

kemik rezorpsiyonu azaltılmıştır.⁹¹ Bu nedenle, D vitamini başlangıçta kemik için rezorbtif etki gösteriyor gibi görünse de uzun süreli D vitaminine maruz kalmak kemik dokusu için koruyucu etkiye sahiptir.^{92, 93}

2.3.2. D Vitamininin Diğer Dokular Üzerindeki Etkisi

Son yıllarda D vitamini reseptörleri ve 1α -hidroksilaz enziminin birçok dokuda tespit edilmesi ile D vitamininin nonkalsemik fonksiyonları öne çıkmıştır.⁹⁴ D vitamininin kanser başlangıcından metastaza kadar tüm tümörjenez süreci düzenleyebildiğinin üzerinde durulmuş ve kanser önlenmesi veya tedavisinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda D vitamini eksikliğinin meme, prostat, kolon kanseri gibi farklı kanser türleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. D vitamininin bu antikanser etkisi çeşitli mekanizmalar ile açıklanmıştır. Bu mekanizmalar proliferasyon, diferansiasyon, apoptoz, otofaji gibi hücre davranışlarının düzenlenmesini ve anjiyogenez, antioksidasyon, inflamasyon, immün sistem gibi hücre mikro çevre etkileşimlerinin modülasyonunu içerir.^{88, 95} Birçok dokuda bulunan VDR'nin pankreas β hücrelerinde de varlığının gösterilmesi ile D vitamininin insülin hormon sekresyonunu ve sensitivitesini artırdığı bildirilmiştir.⁹⁶ Tip 2 diyabeti ve obezitesi olan bireylerde, D vitamini seviyesinin daha düşük olmasının yanı sıra D vitamini takviyesinin tip 1 diyabet riskini azalttığı rapor edilmiştir.^{96, 97} D vitamini Renin-Anjiyotensin sistemini etkileyerek renin sekresyonunu azaltır ve bu etki çeşitli kardiyovasküler hastalık risklerinin azaltılmasına yardımcı olur. Ek olarak, D vitamini yetersizliği ile miyokard enfeksiyonları, miyokard infarktüsü, hipertansiyon ve kardiyovasküler mortalite arasında ilişkiler bulunmuştur.^{98, 99}

2.3.3. D Vitamini ve İmmün Sistem İlişkisi

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün immün sistem hücrelerinde bulunan VDR ile etkileşime girmesi ile doğal ve kazanılmış immün yanıtı etkileyen güçlü bir immünomodülatör olduğu bilinmektedir.⁴⁹ Aktif D vitamini, patojenlere karşı verilen ilk yanıt olan doğal immünitede rol oynayan ve mikroorganizmaların ölümüne neden olan antimikrobiyal peptitlerin üretimini uyarır. Böylece antimikrobiyal peptitlerin NK'lerden, solunum yolu epitelyal hücrelerinden, myeloid ve epiteloid seri hücrelerinden sentezi başlar. Antimikrobiyal peptitler enfeksiyonlara karşı savunmada primer rol oynar ve epitelyal yara yeri iyileşmesini hızlandırır. Ayrıca hem makrofajlar hem de epitelyal hücreler,

25(OH)D'den 1,25(OH)₂D₃ yapabilir. ⁴⁷ Bu sayede epidermiste veya solunum yollarında oluşan enfeksiyonlara karşı D vitamini koruyucu bir role sahiptir. D vitamini eksikliği-enfeksiyöz hastalık ilişkisinin en belirgin olduğu tablolardan birisi tüberküloz hastalığıdır. Mycobacterium tuberculosis'in hücre içi öldürülmesinde D vitamininin önemli bir rolü olmasının yanı sıra D vitamini seviyelerinin düşüklüğü ile tüberküloz enfeksiyonuna yakalanma riski arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. ^{100, 101}

D vitamini reseptörlerinin dentritik hücrelerde, periferik T hücrelerinde, timusta ve küçük bir miktarda B hücrelerinde bulunması kazanılmış immün yanıtta da D vitamininin etkisinin olduğunu göstermektedir. D vitamini, B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşması, immünglobülin sentezi ve T lenfosit proliferasyonu üzerinde inhibitör etki gösterir. ⁴⁷ D vitamini Tip 1 yardımcı T hücrelerinin pro-enflamatuar sitokin [IFN- γ (IFN-gama), İnterlökin-2 (IL-2) ve TNF- α] üretimini inhibe ederken, Tip 2 yardımcı T hücrelerinin anti-enflamatuar sitokin [Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF-beta1), IL-1, IL-4, IL-5] üretimlerini uyarır. ¹⁰² D vitamini yetersizliğinde aktive olan pro-enflamatuar sitokinler, multipl skleroz, romatoid artrit, enflamatuar bağırsak hastalıkları ve tip 1 diabetes gibi otoimmün kronik hastalıkların etiyopatogenezinde rol oynamaktadır. ¹⁰³ D vitamininin, antijen sunan ve pro-enflamatuar yanıtta görevli olan dentritik hücrelerin maturasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra anti-enflamatuar bir sitokin olan IL-10 sekresyonunu da artırdığı gösterilmiştir. ⁴⁷ D vitamini seviyeleri yeterli düzeyde olmadığında self toleransın (doğal tolerans) idamesini sağlayan T regülatuar hücrelerinin aktivitesi ve sayısı azalır. Bunun sonucunda otoimmün hastalıkların ortaya çıkma riski artar. Son zamanlarda yapılan yayınlarda otoimmün hastalıkların önlenmesinde aktif D vitamininin olumlu etkisi vurgulanmaktadır. Kazanılmış immün yanıtın D vitamini tarafından supresyonu, enfeksiyona karşı konak cevabının azalmasına yol açmaktadır. D vitamini seviyesi olması gereken düzeyde değilse enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. ^{102, 104, 105}

TNF- α , esas olarak aktif makrofajlar olmak üzere nötrofiller, mast hücreleri, eozinofiller, yardımcı T hücreleri, NK hücreleri ve nöronlar tarafından üretilen, inflammatuar yanıtta görev alan bir hücre sinyal proteinidir (sitokindir). Çeşitli transmembran proteinlerden oluşan ve TNF süper ailesinin üyesi olan TNF- α , ateş,

kaşeksi, apoptotik hücre ölümü, inflamasyon ve sepsis üzerinde tetikleyici bir role sahiptir.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

TNF- α , bir pro-inflamatuar sitokin ve immün sistem modülatörü olarak insan vücudundaki çeşitli inflamatuvar durumların patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Bu inflamatuvar belirteç, inflamatuvar hücre aktivasyonu, diğer inflamatuvar sitokinler aracılığıyla kemik rezorpsiyonu, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) stimülasyonu, kollajen üretiminin inhibisyonu, dokular içi kollajenaz indüksiyonu ve M-CSF yoluyla osteoklast farklılaşmasının indüklenmesi gibi bazı özelliklere sahiptir.¹⁰⁹⁻¹¹¹

İmmün sistem, fizyolojik veya patolojik kemik rezorpsiyonunu yönlendirerek iskelet sistemini regüle eder. M-CSF'nin yeterli konsantrasyonlarının varlığında, kemik rezorpsiyonunda görevli olan olgun çok çekirdekli osteoklastları oluşturmak üzere osteoklast öncülleri, pre-osteoklastlara farklılaşır. İnflamatuar sitokinler, RANK'ı uyatarak, RANKL'ın üretimini artırarak ve/veya OPG ekspresyonunu baskılayarak osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu destekler. Enflamatuar koşullarda, inflamatuvar sitokinlerin yükselmesi ile osteoklast öncülerinin sayısı artar. İnflamatuar sitokinler, Nüklear Faktör kappa B ligand/osteoprotegerin Reseptör Aktivatörü (RANK/RANKL/OPG) ekseninin düzenlenmesi aracılığıyla osteoklastogenezi destekler. Güçlü bir inflamatuvar ve osteoklastojenik sitokin olan TNF- α , monositler üzerinde RANK ekspresyonunu artırarak ve böylece onları osteoklast öncülerine dönüştürerek, osteoblast soy hücreleri tarafından RANKL ekspresyonunu up-regüle ederek ve OPG'nin osteoblastik üretimini azaltarak kemik rezorpsiyonunu artırıcı etki gösterir. IL-1, IL-6, IL-7 ve IL-17A gibi diğer inflamatuvar sitokinler de RANK/RANKL/OPG üretimini düzenleyerek osteoklastogenezi up-regüle etseler de, TNF- α , onu son derece güçlü bir osteoklastojenik faktör yapan bir başka benzersiz fonksiyona aracılık eder.¹¹² TNF- α , osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu daha da yoğunlaştırmak için sinyal iletim seviyesinde RANKL ile sinerji oluşturur, osteositlerde RANKL ekspresyonunu doğrudan artırır ve osteoklast oluşumunu destekler.¹¹³ Ayrıca osteositlerde sklerostin ekspresyonunu artırarak da osteoklast oluşumuna yardımcı olur. Romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ve periodontal enfeksiyon gibi inflamatuvar koşullar altında, TNF- α dahil enflamatuar sitokinlerin bol salgılanması ile iskeletin

zarar gördüğü belirlenmiştir. TNF- α , patolojik kemik erozyonunun yanı sıra kronik inflamasyonu yönlendirmede anahtar bir rol oynamaktadır.^{113, 114}

3 boyutlu (3D) substratlara ekilen makrofajların ve mezenşimal kök hücrelerin ortak kültürlerinin 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'e maruz bırakılması sonucu, TNF- α 'nın hem protein hem de mRNA seviyelerinin düştüğü ve sekresyonunun azaldığı belirlenmiştir. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün mezenşimal kök hücreler ve makrofajlar arasındaki parakrin iletişimin düzenlenmesi yoluyla kemik rejenerasyon sürecini hızlandırabileceği belirtilmiştir.¹¹⁵ Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B), inflamatuvar yanıtta rol oynayan iyi bilinen bir transkripsiyon faktörüdür. Çeşitli çalışmalarda D vitamininin NF- κ B yolağını baskılayarak TNF- α , İnterlökin-1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-12 gibi inflamatuvar proteinleri inhibe etmesi sonucu immün sistemi güçlendirdiği ifade edilmiştir.^{116, 117} Başka bir çalışmada, kronik inflamasyonun neden olduğu endotel hasarına aracılık eden pro-inflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-6'nın, D vitamini tarafından inhibe edilerek optimal anti-inflamatuvar yanıtın sağlanabileceği bildirilmiştir.¹¹⁸

Periapikal dokuların mikrobiyal istilasından sonra immünokompetan hücrelerden salınan çok çeşitli inflamatuvar mediatörler (IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve TNF- α) dişi çevreleyen alveolar kemiğin rezorpsiyonuna neden olur. Bu inflamatuvar mediatörlerden biri olan TNF- α immün sisteminin enfeksiyona tepkisini oluşturan hücresel olayları başlatmada ve koordine etmede önemli bir rol oynar. Lenfosit, makrofaj ve NK hücreler gibi lökositlerin aktivasyonu, ateş indüksiyonu, akut faz protein salınımı, sitokin-kemokin gen ekspresyonu ve endotel hücre aktivasyonu TNF- α 'nın alveolar kemiğe olan biyolojik etkileri arasındadır.^{119, 120} TNF- α ve IL-6'nın kist epitel hücre proliferasyonunu otokrin uyarıması ve bu sitokinlerin osteolitik aktivitesine bağlı olarak lokal kemik kaybı ile sonuçlanan kistik büyümenin gerçekleştiği bildirilmiştir.¹²⁰ İnsan periradiküler lezyonlarında yüksek konsantrasyonda TNF- α ve IL-1 β bulunmuştur.¹²¹ Aşırı doku tahribatını önlemek için pro-inflamatuvar mekanizmalar uygun şekilde kontrol edilmelidir.¹²⁰ TNF- α 'nın periodontal hastalıklardaki rolünü araştıran çeşitli çalışmalarda, periodontal hastalığa sahip olan bireylerin diş eti oluşu sıvılarında ve tükürüklerinde anlamlı olarak daha yüksek TNF- α konsantrasyonları tespit edilmiştir.¹²²⁻¹²⁵ TNF- α , hem osteoklast formasyonunu uyararak hem de matriks metalloproteinazların (MMP) sekresyonlarını artırarak alveol kemiğin ve bağ dokusunun yıkımına sebep olur.^{126, 127} Periradiküler

lezyonlara sahip veya periodontal hastalığı olan bireylerde TNF- α seviyelerinin daha yüksek olması, bu sitokin endodontik ya da periodontal tedavide faydalanılabilecek bir enflamatuvar belirteç olabileceğini düşündürmektedir.^{119, 128}

2.3.4. D Vitamininin Ağız Diş Sağlığı Üzerine Etkisi

D vitamini ağız ve diş sağlığı için gereklidir. D vitamini eksikliğinde mandibula açısının artması sonucu mandibular korpus eğilir ve damak kubbesinin derinliği artar. D vitamini osteoblastlar, ameloblastlar ve odontoblastları etkileyerek alveolar kemik, mine ve dentin formasyonunda görev almaktadır.¹⁹ Raşitizm olduğu tespit edilen bireylerde mine ve dentinin gelişiminde anomaliler olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda, erüpsiyonda gecikmeler, dişlerde defektler, yüzeysel diş lezyonları, çapraşıklıklar ve periapikal lezyonların meydana gelebildiği ifade edilmiştir. Hipofosfatemik raşitizmde dentinde yaygın globüler formasyon ve pulpa boynuzu etrafında problemler meydana gelmektedir.¹²⁹ D vitamini düzeyinin diş çürüklerine olan etkisi özellikle çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda incelenmiştir.^{20, 130, 131} Bir araştırma, D vitamini konsantrasyonu 75 nmol/L (litre başına 75 nanomol) üzerinde bulunan çocuklarda çürük oranının çok az olduğunu; 35 nmol/L altında bulunan çocuklarda ise, çürük riskinin yaklaşık üç kat daha fazla olduğunu bildirilmiştir.²⁰ Konak savunmasında görev yapan antimikrobiyal peptitler sayesinde D vitamininin diş çürüklerini azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Buna dayanarak süt dişlerinde oluşan mine defekt risklerini azaltmak için gebelik öncesi ve doğum sonrası D vitamini seviyelerinin kontrol edilmesi önerilmiştir.²¹

Periodontal sağlık ile D vitamini düzeyleri arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. D vitamini ve kalsiyum takviyesi ile mandibulada kemik mineral yoğunluğunun arttığı; diş eti inflamasyonunun, ataçman kaybının ve alveolar kemik rezorpsiyonunun azaldığı rapor edilmiştir.¹⁸ D vitamininin kemik üzerindeki bu olumlu etkisinin yanı sıra anti-enflamatuvar etkisinin de periodontal sağlığı iyileştirdiği bilinmektedir.¹⁶ Aktif D vitamini, epitelyal hücrelerin oluşturduğu fiziksel bariyeri geliştirir ve hücreler arası iletişimi güçlendirir.¹⁷ Hamile bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, orta-şiddetli periodontal hastalığı olan bireylerin 25(OH)D seviyeleri periodontal olarak sağlıklı olan bireylere kıyasla daha düşük tespit edilmiştir.¹⁴

D vitamini bazı ağız kanserlerinin ve osteonekroz gibi oral patolojilerin başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynayabilir. Oral neoplastik lezyonları olan hastalarda

D vitamini eksikliği daha yaygın görülmektedir.²¹ Bir çalışmada D vitamini eksikliği, özofagus, oral ve faringeal skuamöz hücreli karsinom riskinde artış ile ilişkilendirmiştir.¹³² Başka bir çalışma, D vitamini takviyesinin premalign lezyonlar ve ağız kanseri morbiditesini azalttığını ve yaşam kalitesini artırdığını bildirmiştir.¹³³ Ayrıca, D vitamin seviyesi yetersiz popülasyonlarda bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz oluşma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹³⁴

2.4. Pulpa ve Periapikal Doku Hastalıkları

Pulpa Dokusu Hastalıkları

- Geri Dönüşümlü pulpa iltihabı (Reversible pulpitis)
- Geri Dönüşümsüz pulpa iltihabı (İrreversible Pulpitis)
- Pulpa Nekrozu

Periapikal Doku Hastalıkları

- Apikal Periodontitis
- Semptomatik Apikal Periodontitis
- Asemptomatik Apikal Periodontitis
- Akut Apikal Apse
- Kronik Periapikal Apse
- Kondensing Osteitis¹³⁵

2.5. Apikal Periodontitis

Apikal periodontitis, daha önce kök apeksinde başlamış olan enflamasyonun kök kanal sisteminde bulunan mikroorganizmalar tarafından sürdürülmesi ile oluşur. Pulpa dokusundaki yıkım ile beraber kök kanal sistemine yerleşmiş olan mikroorganizma ve ürünlerine karşı gelişen konakçı doku cevabı olarak da tanımlanabilir. Mikrobiyal enfeksiyona karşı vücudun vermiş olduğu immün yanıt sonucu periradiküler doku yıkımı ile periapikal lezyonlar oluşur.¹³⁶

Periapikal lezyonlar, mikroorganizmaları kısıtlayan ve çevre dokulara yayılmasını engelleyen bariyerlerdir.¹³⁷ Kemik rezorbsiyonunun ardından granülatöz doku ve yoğun bir polimorfonükleer lökosit (PMNL) birikimi meydana gelir. Daha az sıklıkla, mikroorganizmaların ekstradiküler dokulara yayılmasını önlemek için apikal foramende epitel tıkacı görülebilir. Bu bariyer patojenlerin geçişini her ne kadar sınırlasa da, mikrobiyal ürünler ve toksinler, periradiküler

patolojiyi başlatmak için bu bariyerlere penetre olabilir. Bu lezyonların en sık görülen klinik bulguları periapikal radyolüsensilerdir.¹³⁸

Apikal periodontitis, kök kanalındaki enfeksiyon ile ilişkili olarak akut veya kronik olabilir ve histolojik olarak apse, granülom ve radiküler kist olarak sınıflandırılabilir. Apikal apse, nekrotik pulpadan gelen iritanların neden olduğu iltihabi reaksiyon sonucu oluşan pürülan eksudanın lokalize birikimi ile oluşur. Kronik evrede periradiküler bölgeye devamlı olarak ulaşan iritanlara tepki olarak, fibroblastlar, inflamatuvar hücreler ve iyi gelişmiş fibril kapsülün oluşturduğu granülasyon dokusu meydana gelir. Ayrıca granülomlar, kolesterol kristalleri ve Malassez epitel artıkları içerir. Malassez epitel artıkları irritasyonla aktive olursa proliferer olup radiküler kistlere dönüşebilirler. Kök kanalı ile ilişkili olan radiküler kistlere *bay kist* veya periapikal paket kisti denir ve geleneksel endodontik tedavi ile iritanların ortadan kaldırılması sonucu bu kistler iyileşir. Kist kavitesi epitel ile tamamen kaplanmış radiküler kistler, gerçek kistlerdir ve bu kistler tedavisi için cerrahi eksizyon gereklidir.^{139, 140}

2.5.1. Etiyolojisi

Çene kemiklerinde en çok görülen patolojiler, inflamatuvar lezyonlardır. Diş kökleri, iritanların kemiğe invaze olabilmeleri için doğrudan bir yol oluşturur ve bu durum, çene kemiklerini vücudun diğer kemiklerinden ayırır.¹⁴¹ Apikal periodontitisin kaynağı hem endojen faktörler hem de eksojen faktörler olabilir. Endojen faktörler; osteoklastları aktive eden sitokinler veya diğer inflamatuvar mediatörler ve konakçıların ürat ve kolesterol kristalleri gibi metabolik ürünleri olabilir. Eksojen faktörler ise, bakteriler ve metabolik yan ürünleri, toksinleri, travma, mekanik tahriş, yabancı cisimler ve kimyasal maddelerdir.^{23, 142}

Bakteriler ve ekzotoksinler, LPS'ler gibi onların toksinleri, apikal periodontitis etiyolojisinde en temel uyarıcı olarak rol oynarlar.¹⁴³ Pulpaya çürük, travmaya bağlı oluşan çatlak, kırık ve iatrojenik hatalar ile ulaşabilirler.¹⁴¹ İdeal bir endodontik tedavi ve restorasyona rağmen, periapikal lezyon boyutunun değişmemesi veya büyümesi genellikle kanal içindeki patojenik mikroorganizmaların kalıcılığına bağlıdır. Tedaviye dirençli kök kanallarından, aralarında *Peptostreptococci* ve *Fusobacteria* bulunan enterokoklar, streptokoklar, *Eubakterium* gibi gram pozitif suşlar ve özellikle *Candida albicans* olmak üzere mantarlar izole edilmiştir.¹⁴⁴

2.5.2. Klinik Özellikleri

2.5.2.1. Semptomatik Apikal Periodontitis

Semptomatik apikal periodontitiste, apikal periradiküler dokuların enflamasyonu sonucu ağrı eşiği düşer ve hiperaljezi gelişir. Buna bağlı olarak klinik olarak perküsyon ve palpasyonda ağrı oluşur. Dişler vital ya da devital olabilir. Radyolojik görüntülerde, apikal alanda kemik yıkımı izlenemezken periodontal aralıkta genişleme görülür.¹⁴⁵

2.5.2.2. Asemptomatik Apikal Periodontitis

Asemptomatik apikal periodontitis, kanal içi enflamasyonun periapikal bölgeyi etkileyerek kemik harabiyetine neden olan, konakçı cevabının persistan enflamatuvar uyarılara adaptasyon gösterdiği ve radyografik görüntüde etkilenen diş kökünün çevresinde radyolüsent alanla karakterize asemptomatik bir durumdur.¹⁴⁶ Genellikle semptom vermediği için radyografide tespit edilene ya da semptomatik bir lezyona dönüşene kadar hasta tarafından fark edilemez. Asemptomatik apikal periodontitisli dişlerin etrafındaki radyolüsent alan histolojik olarak granulom veya kist tanısı alır. Ancak konvansiyonel radyografiler lezyonu histolojik olarak ayırt edemez. Etkilenen diş, vitalite testlerine genellikle negatif yanıt verir. Hastalar çiğneme sırasında ağrı hissetmemekle beraber, perküsyonda komşu dişlerden daha farklı bir his olduğunu ifade edebilirler.¹⁴⁷

2.5.3. Patogenezi ve İmmün Yanıt

Mikroorganizmaların periradiküler bölgeye ulaşması ile enflamasyon bölgesinde ilk olarak vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artış gerçekleşir. Makrofajlar ve diğer bağ doku hücreleri, irritanlara karşı ilk reaksiyonu başlatır ve vasküler değişiklikler meydana gelir. Vazodilatasyon, enflamasyonun temel bulgularından olan sıcaklık artışı ve kızarıklığa neden olur. Vasküler permeabilitenin artışı sonucu lökositlerin dokuya migrasyonu gerçekleşir. Makrofajların LPS ile aktivasyonu sonucunda, sitokin ve adezyon moleküllerinin salınımıyla bölgeye lökosit göçü olur. Enflamasyonda bölgeye ilk olarak gelen PMNL'ler, fagositoz yapmalarının yanında lökotrienler ve prostoglandinleri de salgırlar. Bu sayede, enflamasyon bölgesine daha fazla nötrofil ve makrofaj çekilir. Aktive olan makrofajlar, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar mediatörleri salgılayarak vasküler yanıtı artırır ve osteoklastik kemik yıkımını indükler. Doğal immün yanıt ile bu reaksiyonlar

gerçekleşse de kök kanallarındaki mikroorganizma ve yan ürünlerinin kaynağı ortadan kaldırılamadığı zaman devam eden enfeksiyonlarda daha spesifik olan kazanılmış immün yanıt devreye girer.^{136, 148}

Apikal periodontitisin patogeneğinde, periradiküler dokularda üç çeşit immün cevap oluşur:

2.5.3.1. Doğal İmmün Yanıt

1. Non-spesifik yanıt

PMNL ve makrofajlar gibi fagositlerin mikroorganizmaları fagosit etmeleri, doğal immün sistemin non-spesifik yanıtını oluşturur. Doku enflamasyonu sonucunda PMNL'ler dolaşım sisteminden periradiküler dokulara geçerler. Bunun sonucunda enflamasyon alanında oksijen tüketimi artar ve serbest oksijen radikalleri salınır. Serbest oksijen radikalleri, hem mikroorganizmalara hem de konak doku hücresine zarar verir.¹³⁶

2. Spesifik yanıt

LPS, lipoteikoik asit gibi bakteri toksinleri ve periradiküler dokulara yayılan metabolik yan ürünler, konakçı hücreler üzerinde bulunan tanıma reseptörleri aracılığıyla periapikal bölgede enflamatuvar reaksiyonu indükler. Doğal immün sistemin spesifik cevabı, konak hücrelerinde bulunan tanıma reseptörleri ya da Toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) bakteri toksinlerinin yapısında bulunan molekülleri tanınması sayesinde gerçekleşir.¹⁴⁹

2.5.3.2. Kazanılmış İmmün Yanıt

Doğal immün yanıt kapasitesinin üstünde oluşan persistan ya da şiddetli enfeksiyonlara ve eksojen antijenlere karşı, daha spesifik olan adaptif bağışıklık aracılık etmektedir. Adaptif bağışıklıkta T ve B lenfositler görev alırlar. T ve B hücrelerinin spesifik reseptörleri (sırasıyla, T hücre antijen reseptörleri, B hücresi antijen reseptörleri veya diğer adıyla immünoglobulinler), yabancı antijenleri tanıyabilir ve onlara yapışabilir. Sitokinlerin temel kaynağı olan T lenfositler (anti-enflamatuvar ve pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimi ile), apikal periodontitis patogeneğinde önemli rol oynar. B hücreleri, humoral bağışıklık yanıtını sağlayan antikorların üretimini gerçekleştirir.¹³⁶

2.5.3.3. Duyusal Sinir Cevabı (Nörojenik Enflamasyon)

Çeşitli iritanların uyarısı ile bazı primer afferent sinir lifleri nöropeptitler salgırlar. Salgılanan nöropeptitler, vazodilatasyona, proteinlerin vasküler sistemden çıkışına, nötrofil, mast hücreleri, makrofaj ve lenfositler gibi immün sistem hücrelerinin regülasyonuna/migrasyonuna neden olarak nörojenik enflamasyon meydana getirirler. Enflamasyon süresince, enflamatuar mediyatörlerin lokal artışı ile nöropeptitler salgılanır ve afferent sinir liflerinde filizlenmeler oluşur. Apikal lezyonların oluşumunda nöropeptitler, immün sistemin regülasyonuna, kemik yıkımına ve yara iyileşmesine etki ederler. Nöropeptit Y ve vazoaktif intestinal peptit (VIP) enflamatuar yanıtı baskımlarken, Substans P gibi bazı nöropeptitler enflamatuar cevabı indükler.^{150, 151}

2.5.4. Tedavisi ve Lezyonların İyileşmesi

Periapikal lezyonların iyileşmesi endodontik tedavinin nihai hedefidir. Apikal periodontitis, primer olarak periapikal dokularda enflamasyona yol açan mikroorganizma ve onların ürünlerinin ortadan kaldırılması ile tedavi edilmelidir. Enflamasyon, genellikle konağın immün sistemi tarafından ortadan kaldırılrsa da, inatçı enfeksiyonlar duruma dahil olduğunda drenaj ve/veya sistemik antibiyotik uygulaması gerekli olabilir. Ancak, endodontik enfeksiyonların kaynağı, kan dolaşımı bakımından zayıf bir bölge olan kök kanal sistemi olduğu için konakçı savunması ya da antibiyotik uygulaması gibi girişimler iyileşme için yetersiz kalmaktadır.¹⁵²

Uygun endodontik tedaviden sonra, öncelikle fibrovasküler granülasyon dokusu meydana gelir. Ardından aktive makrofajlar, nekrotik dokuları ve ölü bakterileri ortamdan uzaklaştırır. Böylece, tamir ya da yaralı dokunun yenilenmesi sonucu bağ dokularda yara iyileşmesi gerçekleşir.¹⁴⁶ Yara iyileşmesi, hücre-hücre dışı matris etkileşimleri, hücre-hücre etkileşimleri ve hücre yüzey reseptörleri ile çeşitli sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, VIP ve Kalsitonin geni ile ilişkili peptit gibi nöropeptidlerin ve apoptozun ekspresyonu ile regüle edilir. İyileşmesi sürecinde VIP'ler, makrofajlar tarafından salgılanan TNF- α , IL-2 ve IL-6 sitokinlerinin üretimini inhibe ederek antienflamatuar etki gösterirler. MMP-9, hücre dışı matriks ve denatüre bağ dokusunu yıkarak kemik matriksinin yeniden şekillendirilmesini destekler.¹⁵³

2.5.4.1. Kök Kanal Tedavisi

KKT yapılarak mikroorganizmalar için rezervuar haline gelen kök kanal boşluğundaki enflame dokular mekanik ve kimyasal debridman ile uzaklaştırılır. Apikal periodontitis varlığında, enflamasyon kök kanal sisteminin dışına çıkmış ve kemik yıkımına sebep olacak kadar ilerlemiş olduğundan kemomekanik preperasyonuna ilave olarak optimum dezenfeksiyonun sağlanması için kanal içi medikament kullanımının olumlu etki sağladığı gösterilmiştir.¹⁵⁴ Kök kanal tedavisinin başarısızlığı, kanal içi enfeksiyonun yeterince kontrol altına alınamamasından ya da periapikal bölgedeki dirençli mikroorganizmalardan kaynaklanmaktadır.¹⁵⁵

2.5.4.2. Retreatment (Kök Kanal Tedavisi Tekrarı)

Önceden yapılan kanal tedavisinin yetersiz yapılması ya da sonradan apikal veya koronal sızıntı nedeniyle kanalların tekrar enfekte olması sonucu KKT başarısız olur. Dişlerin tekrar sağlıklı periradiküler dokulara kavuşması için kök kanal dolgusunun sökülüp tekrar yapılması işlemine ‘retreatment’ adı verilir. Retreatment işleminde, kök kanal dolguları tamamen uzaklaştırılır, kanallarda var olan düzensizlikler revize edilir, patolojik veya iatrojenik defektler tamir edilir. Bu işlemlerin amacı, kök kanallarının etkin bir şekilde dezenfeksiyonunun sağlanması ve üç boyutlu hermetik dolumuna imkan sağlamasıdır.¹⁵⁶

2.5.4.3. Endodontik Cerrahi, Reimplantasyon, Çekim

Primer KKT başarısız olduğunda, enfeksiyonu ortadan kaldırmak için ilk başvuru olan tedavi seçeneği retreatment tedavisidir.¹⁵⁷ Retreatment tedavisi başarısızlıkla sonuçlanırsa veya retreatment tedavisine alternatif olarak endodontik cerrahi uygulanabilir. Endodontik cerrahi, pek çok vakada uygulanabilir ve öngörülebilir bir tedavi seçeneğidir. Ancak cerrahi prosedürlerin yapılabilmesi için lokal ya da sistemik engeller bulunmamalıdır. Endodontik cerrahinin yanı sıra, dişin çekilmesi, ağız dışında apisektomi yapılması, kök ucu dolgusunun uygulanması ve dişin tekrar yerine implante edilmesini içeren reimplantasyon tekniği de başka bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi seçenekleri başarısız olur ya da uygulanamazsa dişin çekimi önerilir.^{158, 159}

2.6. Endodontik Tedavi Başarısına Etki Eden Faktörler

Endodontik tedaviyi takiben var olan lezyonların periapikal iyileşmesini etkileyen faktörler, tedavi öncesi, tedavi sırası ve tedavi sonrası faktörler olarak üç ana grupta sınıflandırılabilir. Yaş, cinsiyet ve hastanın genel sağlık durumu tedavi öncesi endodontik başarıya etki eden faktörlerdir.

Tedavi sırasında, diş grubu, periapikal lezyon boyutu ve patolojisi, diş ile ilgili klinik tablo, ilk tedaviden sonra geçen süre ve kök kanallarının durumu başarıya etki eden hasta kaynaklı faktörlerdir.⁷ Kök kanallarının preperasyonu sırasında yapılan prosedürel hatalar, kanal dolumunun kalitesi, hekimin becersisi, izolasyon durumu, büyütme ve aydınlatma kullanılması, çalışma boyu tespiti, kanal preperasyonu sırasında kullanılan eğe tipi, irrigasyon protokolü, apikal genişliğin belirlenmesi, kanal içi medikament kullanımı, şekillendirmenin koniklik derecesi, prosedürel hatalar, seans sayısı, kullanılan obturasyon tekniği ve kalitesi tedavi sırasında başarıya etki eden hekim kaynaklı faktörlerdir.^{7, 160}

Koronal restorasyonu kalitesi, tipi, ilgili dişin protetik amaçlı kullanımı, okluzal kontak ve takip süresi tedavi sonrasında endodontik tedavinin başarısına etki eden faktörlerdir.^{7, 161, 162}

2.7. Endodontik Tedavinin Başarısızlık Sebepleri

1. Mikrobiyolojik faktörler

KKT yapılmış ve periapikal lezyonlu dişlerden alınan histolojik kesitlerde, başarısızlıkların en sık görülen nedeninin özellikle apikal alanda hayatta kalarak faaliyetlerini sürdüren mikroorganizmalar olduğu gösterilmiştir.¹⁶³ KKT sırasında, yetersiz kemomekanik preparasyon, dezenfeksiyon yetersizliği veya sonrasında koronal sızıntının olması, kök kanal sisteminde tedavi sonrası görülen mikroorganizma varlığının temel sebeplerindendir.¹⁶⁴ KKT'nin başarısız olduğu vakalarda kök kanalından sıklıkla izole edilen bakteri *Enterococcus faecalis*'tir.¹⁶⁵

2. Koronal sızıntı

Endodontik tedavinin başarısızlığında rol oynayan en önemli etkenlerden biri koronal ve apikal mikrosızıntıdır. Tedavinin tamamlanmasından sonra, daimi veya geçici restorasyonda mikrosızıntı, restorasyonun düşmesi/kırılması, dişte oluşan çatlak/kırık, sekonder çürük ve preperasyon hatalarına bağlı olarak apikal sızdırmazlığın etkilenmesi tedavi başarısını düşürür.¹⁶⁶ Bir çalışmada, periapikal

lezyon oluşumunun koronal restorasyon ve kök kanal dolumu ile ilişkisi 1010 diş üzerinde radyolojik olarak incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, iyi yapılan endodontik tedavi ve koronal restorasyon varlığında başarı oranı %91,4; kötü yapılan endodontik tedavi ve koronal restorasyon varlığında başarı oranı %18,1; iyi yapılan endodontik tedavi ve kötü yapılan koronal restorasyon varlığında başarı oranı %44,1; kötü yapılan endodontik tedavi ve iyi yapılan koronal restorasyon varlığında başarı oranı %67,7 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, periapikal lezyon gelişiminin iyi bir koronal restorasyon varlığında anlamlı olarak azaldığı ve başarılı bir daimi restorasyonun, KKT kalitesinden daha önemli olduğu belirtilmiştir.¹⁶⁷

3. İatrojenik faktörler

Gözden kaçan kanallar, kemomekanik preperasyon eksikliği ve kök kanallarının yetersiz obturasyonu başarısızlığın sık görülen iatrojenik nedenlerindendir.¹⁶⁸ Ek olarak, kırık alet varlığı, basamak oluşumu, taşkın dolum, perforasyon, transportasyon, yetersiz irrigasyon ve asepsi/antisepsi kurallarına dikkat edilmeden çalışılması gibi iatrojenik faktörler sonucu kök kanalında kalan mikroorganizmalar endodontik tedavi başarısızlığına neden olur.¹⁶⁹

2.8. Endodontik Tedavi Başarısının Değerlendirilmesi

Avrupa Endodonti Derneği (European Society of Endodontology-ESE) 2006 yılında iyileşme ve hastalığı şu şekilde tanımlamıştır:¹⁷⁰

Tam iyileşme (Olumlu sonuç)

- Ağrı, şişlik, fistül ağzı ve fonksiyonda kayıp olmaması
- Kökü çevreleyen periodontal ligament (PDL) aralığının normal olması

Tamamlanmayan iyileşme

- Klinik semptomların olmaması
- Radyolojik olarak lezyon boyutlarının azalmış veya değişmemiş olması

Hastalık (Olumsuz sonuç)

- İlgili dişte enfeksiyona işaret eden belirti ve semptomlarının olması
- Tedavi sonrası dişte yeni lezyon oluşması ya da mevcut lezyonun boyutunda artış meydana gelmesi

➤ 4 yıllık takip içerisinde değerlendirmelerde lezyon boyutunda değişiklik olmaması

- Devam eden kök rezorpsiyonunun varlığı

Yalnızca tam iyileşme grubundaki tedaviler başarılı olarak kabul edilmiştir.¹⁷⁰

Başarı için en geçerli olan değerlendirme histolojik analizler olmasına rağmen, cerrahisiz endodontik tedavilerin klinik pratiğinde histolojik inceleme mümkün olmadığından KKT başarısı, post-operatif klinik ve radyografik incelemelerle elde edilen verilere dayandırılmaktadır.¹⁷¹

2.8.1. Histolojik Değerlendirme

Endodontik tedavi başarısını değerlendirmek için ilgili dişte aşağıdaki histolojik kriterler aranmalıdır:

- Tedavi öncesi var olan inflamasyonun devam etmemesi
- Periapikal bölgede rezorbsiyonla birlikte kemik oluşumunda eksiklik olmaması
- Periodontal fibril rejenerasyonu
- Sementteki rezorbsiyonun aktif olarak devam etmemesi ve önceki rezorbsiyon alanlarında sement birikimi
- Granülasyon dokusu ve epitelyal proliferasyonun görülmemesi¹⁷²

2.8.2. Klinik Değerlendirme

Endodontik tedavi başarısını değerlendirmek için ilgili dişte aşağıdaki kriterler aranmalıdır:

- İnatçı semptomların olmaması
- Tekrarlayan intra/ekstraoral şişlik ve fistül olmaması
- Perküsyon ve palpasyon duyarlılığı ve ağrının olmaması
- Tamir edilemeyen kök kırıklarının olmaması
- Aşırı mobilite olmaması
- İlerleyen periodontal harabiyet olmaması
- Dişin fonksiyonunda olması¹⁷³

2.8.3. Radyolojik Değerlendirme

Endodontik tedavi başarısını değerlendirmek için ilgili dişte aşağıdaki radyolojik kriterler aranmalıdır:

- Kökte eksternal ya da internal rezorbsiyon olmaması
- Yeni lamina dura formasyonunda eksiklik olmaması
- PDL aralığındaki genişlemenin 2 mm'den fazla olmaması
- Kök kanal dolumunda boşlukların bulunmaması

- Periapikal lezyonun iyileşmesi ve/veya önceden var olan lezyonun boyutunda artış görülmemesi
- Periradiküler bölgede önceden tespit edilmeyen radyolüsent alanların görülmemesi¹⁷²

2.8.3.1. Görüntüleme Yöntemleri

Periapikal patolojilerin teşhisinde sıklıkla iki boyutlu (2D) görüntüleme yöntemleri olarak, ağız içinden çekilen periapikal ve ağız dışından çekilen panoramik radyografiler kullanılmaktadır. ¹⁷⁴ Periapikal radyografi tekniği, ulaşılması ve uygulaması kolay, film bazlı, ucuz bir yöntemdir. Kolimasyon gibi uygulamalar düzgün bir şekilde yapıldığında, kurşun önlük kullanıldığında ve ışınlama parametrelerine dikkat edildiğinde minimum radyasyon dozu sağlanmış olur. ¹⁷⁵

Periapikal dokuların 2D radyografik incelemesinde, ilk dikkat edilmesi gereken anatomik yapılardan biri diş köklerinin etrafındaki kompakt kemiğin radyografik görüntüsünü ifade eden lamina duradır. Lamina duranın radyografik görüntüsü her ne kadar diştten dişe ve/veya bireyden bireye değişkenlik gösterebilse de, genellikle radyografilerde periodontal aralığın çevresinde radyoopak bir çizgi şeklinde görülmektedir. X ışınlarının dişe geliş açısı da lamina duranın görüntüsünü değiştirebilmektedir. ¹⁷⁶ Periapikal patolojileri değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli anatomik yapı PDL aralığıdır. PDL, çoğunlukla kollajen içeriğinden, radyografilerde lamina dura ve diş kökleri arasında radyolüsent bir çizgi şeklinde izlenmektedir. ¹⁷⁷

Periapikal patolojilerin erken evresinde görülen radyografik belirti periodontal ligament genişliğinde artıştır. Bu duruma kök rezorpsiyonu eşlik edebilse de, genellikle lamina duranın devamlılığında meydana gelen kayıp sonucu PDL genişliği artar. Yavaş ilerleyen kronik lezyonlarda, lezyonun boyutu arttıkça lamina dura lezyonun büyümesine paralel olarak kökten uzaklaşır. Sonuç olarak, lamina duranın devamlılığı bozulmaz ve lezyonun çevresinde kalır.

Periapikal hastalıklarda enflamasyon sonucu kemik dansitesi ve trabeküler yapıda değişiklikler meydana gelir. Kemik miktarındaki azalma, trabeküllerin sayı ve yoğunluğundaki düşüş sonucunda gerçekleşir. Bu değişiklikler radyografide lüsent görüntü vermektedir. Trabeküllerin sayı ve yoğunluklarında gerçekleşen artış radyoopak görüntü verir. Periradiküler bölgedeki inflamasyon durumlarında kemik

yapımı ve yıkımı bir arada görülebilir. Akut lezyonlarda kemikte yıkım daha belirgin iken, uzun süre devam eden kronik lezyonlarda ise kemik sklerozu daha belirgindir. Periapikal lezyonlar kronikleştikçe, litik (radyolüsent), sklerotik (radyoopak) veya miks görüntüler oluşabilir. Lezyonun sınırları düz veya düzensiz olabilir.^{178, 179}

Konik ışınlı bilgisayarlı tomograf (CBCT), yüksek duyarlılığa sahip olması ve 3D incelemeyi olanaklı kılması sayesinde periradüküler patolojilerin daha erken evrede tespit edilmesini sağlar. Böylece henüz hastalık belirtileri oluşmadan hastalığın tedavi edilmesiyle dişin prognozu iyileşir. Ayrıca kist ve granülomlar yoğunluk farklılıkları nedeniyle CBCT ile ayırt edilebilirler. Çeşitli çalışmalarda, CBCT'nin periapikal lezyonları intraoral radyografilere kıyasla daha erken evrede ve daha doğru boyutlarda tespit edebildiği gösterilmiştir.^{174, 180} Ancak, 2D görüntüleme tekniklerine göre daha yüksek iyonize radyasyona sahip olması nedeniyle klinisyen CBCT kullanımına karar verirken gerekliliğini göz önünde bulundurmalıdır.¹⁸⁰

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), radyasyon içermeyen ve mükemmel yumuşak doku kontrastı sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. MRG, periapikal lezyonları karakterize edebilmesinin yanında, apikal periodontitisleri, periapikal kistleri ve granülomları da ayırt edebilir. Ayrıca, lezyonun komşu yapılara yakınlığı hakkında daha iyi bilgi vererek X-ışını temelli yöntemlere göre lezyon sınırlarını daha iyi ölçebilir. Yeterli çözünürlüğe sahip olmak için daha uzun süre tarama gerekliliği bu yöntemin sınırlamaları arasındadır. Hasta hareketleri ve metal restorasyonlar, artefakt oluşturarak görüntü netliğini olumsuz etkilemektedir.¹⁸⁰

Ultrasonografi (USG), ultrason dalgalarının yansımaya dayanan gerçek zamanlı bir görüntüleme tekniğidir. USG, periapikal lezyonları değerlendirmek için kullanılabilir. Farklı dokuların farklı akustik özelliklere sahip olması sonucu, ultrason dalgaları farklı şekilde yansıtılır. Bu nedenle kemik mimarisinin değiştiği periapikal lezyonların tanı ve takibinde, 2D radyografilere ek olarak kullanılabilecek güvenilir bir teknik olduğu öne sürülmüştür. USG ile periapikal lezyonların yapısı, boyutu ve vaskülarizasyonu değerlendirilebilir. Ancak USG ile gerçek ve cep kistleri ayırt edilememektedir ve intraosseöz lezyonların teşhis edilebilmesi için kortikal plağın lezyon tarafından aşındırılmış olması gerekmektedir.^{180, 181}

2.8.3.2. Periapikal İndeksler

Periapikal patolojilerin teşhis, tedavi ve takibinde normal anatomik yapıların tanımlanması ve normal olmayan patolojik durumların skorlanması yoluyla sayısal verilerin elde edilebilmesi için çeşitli indeksler geliştirilmiştir.¹⁸²

Chugal ve ark.¹⁸³ klinik ve radyolojik incelemeyi birlikte değerlendiren üç farklı indeksle periapikal durumu değerlendirmişlerdir. Strindberg ve ark.¹⁸⁴ PDL aralığı ve lamina duranın radyolojik görüntüsünü baz alarak dişleri sağlıklı ve patolojik olarak ikiye ayırmışlardır. Periapikal lezyonların tedavilerinin takibi için Ørstavik ve ark.¹⁸⁵ tarafından Periapikal İndeks Skorum Sistemi (PAI) geliştirilmiştir. PAI skorlamasında, 1-5 arasında sayısal değerler verilmiş ve periapikal değişiklikler değerlendirilmiştir. PAI ile araştırma sonuçlarının karşılaştırılabilir olmasının yanı sıra pek çok epidemiyolojik çalışmaya temel oluşturacak veriler sağlanmıştır.¹⁸⁶ Periapikal iyileşmeyi değerlendirmeyi amaçlayan Molven kriterlerine göre, tamamlanmış ve tamamlanmamış iyileşme tespit edilen dişler başarılı; belirsiz ve yetersiz iyileşme tespit edilen dişler ise başarısız olarak kabul edilmiştir.¹⁸⁷ Dört kategoriye skorlar verilerek çeşitli çalışmalarda periapikal iyileşme değerlendirilmiştir.^{188, 189}

2D radyografilerde anatomik yapıların superpozisyonu ve patolojilerin net olarak incelenememesinden dolayı Estrela ve ark.¹⁸⁶ periapikal lezyonların değerlendirilmesinde CBCT'in kullanılması amacıyla CBCT-PAI'yi geliştirmişlerdir. PAI ve CBCT-PAI ölçekleri, lezyon boyutları ve kemik kaybını sırasıyla 2D ve 3D görüntülerde değerlendirebilmektedir.¹⁹⁰ Venskutonis ve ark.¹⁹¹ CBCT kullanılarak endodontik tedavi kalitesini, periapikal patolojiyi ve onu çevreleyen dokuların değerlendirilmesini sağlayan Periapikal ve Endodontik Durum İndeksini (PEDI) geliştirmişlerdir.

2.8.3.3. Periapikal Lezyon Alanı

Lezyon boyutu, iyileşme dinamikleri ve endodontik tedavinin sonucu üzerinde önemli bir rol oynamaktadır.^{191, 192} Küçük lezyonlarda iyileşme süreci nispeten basitken, daha büyük lezyonlarda periferik kemikte yuvalanmış kaynak progenitor hücrelerin artan mesafesi ve elverişsiz bir yüzey/hacim oranı nedeniyle süreç daha değişkendir.¹⁹²

Endodontik tedavi sonrası başarı, periyodik olarak alınan radyolojik görüntülerin yorumlanması ile değerlendirilir.¹⁸⁴ CBCT, periapikal lezyonların

iyileşmesini 2D radyografilere kıyasla daha iyi değerlendirebilir. Ancak, daha yüksek maliyet ve potansiyel olarak daha yüksek radyasyon dozu gibi dezavantajları bulunmaktadır. Periapikal radyografi, endodontik tedavilerden sonra iyileşmeyi incelemek için günümüzde en yaygın kullanılan görüntüleme tekniğidir. Panoramik radyografler de periapikal radyografler kadar sık kullanılmamaktadır. Ancak panoramik görüntüler, çenelerin kapsamlı ve hızlı 2D görüntüsünü sunarak günlük klinik uygulamada kullanımı kolaylaştırmaktadır.^{193, 194}

Periapikal lezyon boyutundaki değişiklikler, alan ve 3D hacimsel ölçümler şeklinde çeşitli görüntü analiz yazılımlarındaki belirli araçlar yardımıyla milimetre kare/milimetre küp (mm^2/mm^3) olarak ya da dijital çıkarma teknikleri kullanılarak hesaplanabilmektedir.¹⁹²⁻¹⁹⁵

2.8.3.4. Fraktal Analiz

Fraktal, ‘parça, kırık’ anlamına gelen ‘fractus’ sözcüğünden türetilmiştir. Fraktal kavramı, boyutu tam olarak belirlenemeyen ve karakteristik geometrilerden farklı olarak kendi içinde birbirleri ile benzerlik gösteren dağınık objeleri tanımlayabilmek için kullanılmaktadır. Fraktal analiz (FA), karmaşık yapıları nicel olarak tanımlayabilen sayısal bir yöntemdir. Kompleks yapılara yönelik bu metot, diş hekimliği de dahil olmak üzere pek çok bilim dalında kullanılmıştır.¹⁹⁶

Trabeküler kemiğin metabolik aktivitesi kortikal kemiğe kıyasla daha yoğun olduğundan osteoblast ve osteoklast hücre aktiviteleri ile ilişkili olarak bir takım değişikliklere uğrar ve sonrasında yüzey alanlarında farklılıklar meydana gelir. Osteoblastik aktivite sonucu yüzey alanı azalırken, osteoklastik aktivite sonucunda kemik taraklı bir görünüm kazanarak yüzey alanı artar. Trabeküler kemiğin yüzey alanı belirsiz olduğu için, trabeküller arası boşluk, trabekül sayısı ve kalınlığının hesaplanması büyük bir öneme sahiptir.¹⁹⁷

FA diş hekimliğinde, dental materyallerin yüzey yapılarının incelenmesinde, bazı sistemik hastalıkların kemik yapısı üzerine olan etkilerinin ve kemik yapısı bütünlüğünün değerlendirilmesinde, malign/premalign lezyonların teşhisinde, periodontal tedavi, endodontik tedavi, implant ve ortognatik cerrahi sonrası iyileşme takibinde kullanılmaktadır.^{196, 198-200}

FA’dan elde edilen nicel sonuç, fraktal boyut (FB) olarak ifade edilir.²⁰¹ FB’yi hesaplayan çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler iki nokta arası mesafe

ölçümleri ve hacim ölçümleri olarak iki temel gruba ayrılabilir. Mesafe ölçümleri ile hesaplama yapan kutu sayma metodu, trabeküler kemik ve kemik iliği boşluklarının incelenmesi için en çok tercih edilen ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. FB değeri, sayılarla ifade edilir ve bu değer genellikle 1 ve 2 arasında bir sayıdır. Fraktaller kendilerini sürekli tekrarladığı için tam manasıyla ölçülemezler.^{196, 202}

Literatürde yaygın olarak yüksek FB değerlerinin daha karmaşık ve yoğun yapıda kemiği ifade ettiği görüşü baskın olsa da bu konuda hala fikir birliğine varılamamıştır. Bazı çalışmalarda, osteoporotik kemik dokusunda sağlıklı kemiğe göre daha yüksek FB değerleri tespit edilmiştir.²⁰³⁻²⁰⁵

2.9. Endodontik Tedavi Başarısının Değerlendirme Süresi

Endodontik tedavi sonrası dişlerde meydana gelebilecek geç periapikal değişiklikler için kesin bir üst sınır takip süresi bulunmamaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda takip süreleri 6 aydan 27 yıla kadar geniş bir yelpazede tutulmuştur. Retreatment tedavilerinin prognozunu araştıran bir çalışmada, 3.5 yıllık takipte başarı oranı %64 iken, 10-17 yıllık takiplerde başarı oranı %81'e yükselmiştir.²⁰⁶ Bu çalışmaya paralel şekilde, tek seans ve çok seans endodontik tedavilerin periapikal iyileşmeye olan etkisini inceleyen başka bir çalışmada, takip süresi arttıkça periapikal iyileşme oranının arttığını bildirmiş olsa da çeşitli çalışmalarda tedaviden 1 yıl sonra iyileşmenin maksimuma ulaştığı bildirilmiştir.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Dorasani ve ark.²¹⁰ periapikal alandaki kemik yapısını değerlendirdikleri çalışmalarında, 1 yıllık takipte kemik yoğunluğunda büyük değişikliklerin gerçekleştiğini ve iyileşmenin saptanabildiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle, takip sürelerini 1 yıl olarak belirleyen çalışmalar mevcuttur.^{211, 212} Bazı araştırmacılar, tedavi sonuçlarının değerlendirilebilmesi için 4-5 yıllık bir takip süresi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, tedavinin başarılı olduğu vakalarda 2 yıl içinde periapikal lezyonlarda iyileşme meydana gelmektedir ve başarısızlıkların tedaviden sonra ilk 2 yıl içinde görüldüğü gözlenmektedir.^{213, 214}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Kasım 2020-Eylül 2022 tarihleri arasında RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Ana bilim dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/02 karar numarası ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu E-66175679-514.11.01-717676 sayılı onayı ile başlanmıştır. Çalışma için örneklem temini ve tedaviye yönelik klinik işlemler, RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Ana bilim dalı kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Serum 25(OH)D seviyesi ve TNF- α değerlendirmeleri RTEÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Ana bilim dalı laboratuvarında yürütülmüş; D vitamini düzeylerinin klinik değerlendirmeleri ve uygulanan replasman protokolü RTEÜ Tıp Fakültesi Dahiliye Ana bilim dalı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Literatürde yer alan bilgilere göre D vitamini verilen grubun 3. ay ortalama değeri 0.621 ± 0.077 ve kontrol grubu ortalama değeri 0.564 ± 0.039 olarak alındığında²¹⁵ %95 güven (1- α), %95 test gücü (1- β), $d=0.919$ etki büyüklüğü ve tek yönlü bağımsız örnekler t testi power analizi sonucuna göre her bir grupta 27 hasta olmak üzere örneklem büyüklüğü toplamda 54 olarak belirlenmiştir. Her iki gruptaki hastaların %20'sinin çalışmayı bırakabileceği göz önüne alındığında,^{216, 217} her gruba 5 örnek eklenerek grup başına düşen minimum hasta sayısı 32 olarak kararlaştırılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- Sistemik olarak sağlıklı ve 18-60 yaş arası,
- Serum 25(OH)D vitamin seviyesi 20-30 ng/mL arasında olan,
- Sigara kullanmayan,
- Dışarıdan ek D vitamini takviyesi almayan erkek hastalar,
- Sadece tek bir kökünü içeren 5 mm ve üzeri çapta periapikal lezyon

saptanan (lezyonun en geniş çapı referans alınarak), devital, kapalı apeksli mandibular molar dişler.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şu şekildedir:

- Serum 25(OD)D vitamin değeri < 20 ng/mL hastalar,
- Kadın hastalar,

- Kemik metabolizması hastalığı ve/veya kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç (Steroid, bifosfonat gibi) kullanan hastalar,
- Radyoterapi öyküsü bulunan hastalar,
- Diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve/veya tiroid hastalığı olan bireyler,
- Tedavi edilecek dişin bulunduğu kadranda sklerozan osteit, osteoskleroz veya herhangi bir kemik patolojisinin (kist, tümör) bulunduğu hastalar,
- Generalize kronik periodontitis hastaları
- 5 mm' den daha küçük periapikal lezyona sahip ve 3 mm'den daha derin periodontal cebi bulunan,
- Gelişimsel anomalisi bulunan,
- Pre-operatif (Pre-op) dönemde ağrı kesici kullanan hastalar,
- Pre-op dönemde veya kontrol seanslarından 1 ay önce antibiyotik kullanmış olan hastalar,
- Her iki kökü de kapsayan birleşik lezyona sahip dişler.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildikten sonra araştırmaya katılmayı kabul eden 140 hastanın yazılı bilgilendirilmiş olur formu ile açık rızaları alındı. Hastalar, bilgisayar tarafından oluşturulan bir randomizasyon dizisi kullanılarak (www.randomizer.org) çalışma (n=70) ve kontrol (n=70) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki hastalara (n=70) sadece konservatif endodontik tedavi uygulanırken herhangi bir D vitamini replasmanı uygulanmadı. Çalışma grubundaki hastalara ise (n=70), konseratif endodontik tedavinin yanı sıra serum 25(OH)D vitamin seviyelerini 30-50 ng/mL düzeyine çıkaracak ve bu düzeyde koruyacak şekilde oral D vitamini replasmanı yapıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastaların 3-6-9-12 aylık aralıklarla serum 25(OH)D ve TNF- α düzeyleri kontrol edildi; periapikal lezyondaki değişimler, alan ölçümüyle mm² olarak, kemik kalitesi FA ile, iyileşme şekli Molven kriterlerine dayanarak periapikal radyografi üzerinde değerlendirildi.

3.2. Endodontik Tedavi Protokolü

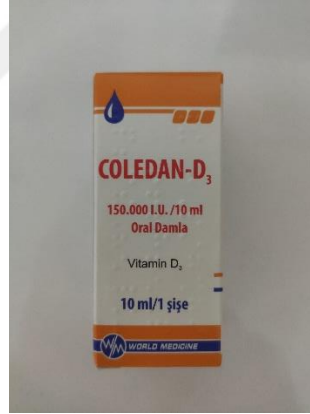
Tüm hastaların endodontik tedavi prosedürleri, araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tedbirleri kapsamında öncelikle işlemiden önce %0,2'lik povidon iyodin ile 1 dakika boyunca ağız gargarası yaptırıldı.²¹⁸ Rubber-dam ile dişin izole edilmesinin ardından eski restorasyonlar

ve/veya çürük dokular su soğutması altında yüksek devirde elmas frezler ile uzaklaştırıldı ve endodontik giriş kavitesi açıldı. Kök kanallarının tespit edilmesinin ardından, majör apikal foramen genişliğine uygun ISO (International Organization for Standardization) #8-15 K-tipi el eğeleri (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) ile apikal açıklık kontrol edildi. Root ZX mini elektronik apeks bulucu (J. Morita Co., Tokyo, Japonya) ile 0 noktasının boyu ölçüldükten sonra bu boydan 0.5 mm kısa olacak şekilde çalışma boyu belirlendi. Radyografi yardımı ile çalışma boyu teyit edildi. Kanallar #15 ve #20 K-tipi eğe ile genişletildi. Sonra, belirlenen çalışma boyuna uygun olarak, 2Shape TS1 (25/.04) ve TS2 [25/.06, hız: 300 rpm (dakikadaki devir sayısı), tork: 2.5 N/cm] (Micro-Mega, Besancon, Fransa) eğeleri ile her eğe arasında 2 mL (mililitre) %2,5 Sodyum hipoklorit (NaOCl) irrigasyon solüsyonu (Microvem AF, İstanbul, Türkiye) 30 gauge yandan açılan irrigasyon iğnesi (Kerr Hawe Sa, Bioggio, İsviçre) kullanılarak, kök kanalları çalışma boyunda şekillendirildi. Preperasyondan sonra tedavi edilen dişin kanal ve apikal genişliğine bağlı olarak, çalışma boyunda #25 ila #30 K-tipi eğe ile apikal genişletme yapıldı. #30 K-tipi eğe için apeks daha geniş ise, F35 (35/.06) ve F40 (40/.04) (Micro-Mega, Besancon, Fransa) eğeler ile entrümantasyon sonlandırıldı. 2Shape sistemi üretici firmanın talimatları doğrultusunda tork kontrollü bir endodontik motor (SybronEndo, Glendora, CA, ABD) ile kullanıldı. Şekillendirmenin tamamlanmasının ardından final irrigasyon protokolü aşağıda belirtilen şekilde uygulandı: 5 mL %17'lik EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit) (Saver, Prime Dental, Maharashtra, Hindistan), 1 dk boyunca - 2 mL %0.9 İzotonik Sodyum Klorür (Polifarma, Tekirdağ, Türkiye) - 5 mL %2.5'luk NaOCl (her kanal için) - 2 mL İzotonik Sodyum Klorür. Final irrigasyonu sırasında NaOCl, TD2 ultrasonik uç (mod:E, setting ayarı:6) (DTE, Guilin Woodpecker Co., Guilin, Guangxi, Çin) ve ultrasonik cihaz (DTE, Guilin Woodpecker Co., Guilin, Guangxi, Çin) kullanılarak 20 saniye 3 kez aktive edildi. Aynı prosedür izlenerek 30 sn süre ile EDTA solüsyonu aktive edildi. Ultrasonik alet, dentin duvarlarına temastan kaçınılarak, çalışma boyundan 2 mm kısa olacak şekilde kullanıldı. Aynı randevuda kanallar doldurularak kanal tedavileri sonlandırıldı. Irrigasyon sonrası kanalların 25/.06 kağıt konlarla (DiaDent, Heungdeok-gu, Kore) kurutulmasının ardından, ADSeal (Meta Biomed, Cheongju, Güney Kore) kanal patı ve 2Shape guta-perka (Micro-Mega, Besancon, Fransa) kullanılarak soğuk lateral kompaksiyon yöntemi ile

kök kanal dolumu apeksin 0.5 mm gerisinde tamamlandı. Lateral kondensasyon için #25 spreader (Denco, Shenzhen, Çin) ve 20/02 guta-perka (Zhongjin Medikal, Tianjin, Çin) kullanıldı. Nanohibrit akışkan kompozit dolgu maddesi (Prevest Dentpro, Jammu, Hindistan) ile kaide uygulandıktan sonra daimi üst restorasyon Palfique Estelite kompozit rezin materyali (Tokuyama Dental Co., Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Okluzal kapanış kontrol edildi.

3.3. D Vitamini Takviyesi

Çalışma grubundaki hastalar (n=40), oral damla formunda takviye ile serum 25(OH)D vitamin düzeyleri optimum seviye olarak kabul edilen 30-50 ng/mL'ye yükselecek ve bu düzeyde stabil kalacak şekilde desteklendi. D vitamini olarak katılımcılara 1 damlasında yaklaşık 600 IU kolekalsiferol bulunan COLEDAN-D₃ oral damla (World Medicine, İstanbul, Türkiye, 150.000 IU, 10 mL) RTEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana bilim dalı'nda Doç. Dr. H. Beyazal Polat tarafından, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin yayınladığı Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre gerçekleştirildi (Şekil 3).²¹⁹



Şekil 3. COLEDAN-D₃ oral damla

Başlangıç serum D vitamini seviyelerine göre belirlenen dozajlarda 3 ay boyunca D vitamini replasmanı uygulandı. D vitamini replasmanından sonra, 3., 6., 9., ve 12. ay kontrollerinde hastaların kan örnekleri alınarak serum 25(OH)D seviyeleri incelendi ve aynı replasman protokolü tekrarlandı.

D vitamini replasman protokolü aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

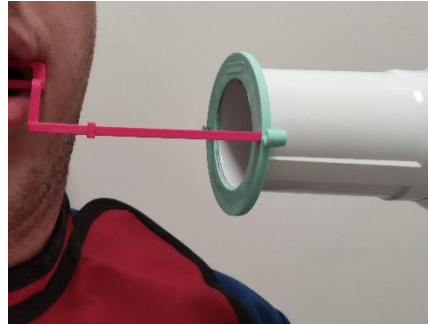
- Serum 25(OH)D seviyesi 30-20 ng/mL ise, 3 ay boyunca günde 1500-2000 IU (3-4 COLEDAN-D₃ oral damla) doz verildi.

- Serum 25(OH)D seviyesi 30-40 ng/mL ise, 3 ay boyunca günde 600 IU (1 damla COLEDAN-D3 oral damla) doz verildi.
- Serum 25(OH)D seviyesi >40 ng/mL ise, herhangi bir D vitamini replasmanı uygulanmayarak kontrol altında tutuldu.

Takip değerlendirilmelerinde, kontrol grubundaki bireylerin serum 25(OH)D seviyelerinin başlangıç seviyesinin altına düştüğü tespit edildiği durumlarda 3 ay boyunca günde 600 IU (1 damla COLEDAN-D₃ oral damla) oral D vitamini ile idame doz uygulandı.

3.4. Radyografik Yöntem

Tedavi başlangıcında ve sonrasında alınan tüm kontrol periapikal radyografileri araştırmacı tarafından Myray Film Tutucu (NDental, Imola, İtalya) kullanılarak paralel teknikle alındı (Şekil 4). Satelec X-Mind DC periapikal röntgen cihazı (Satelec Acteon, Merignac, Fransa) ile yapılan periapikal radyografi çekimlerinin hepsi 70 kV, 8 mA, 0,100 sn ekspoz değerlerinde, 2 nolu fosfor plak (Dürr Dental AG, Stuttgart, Almanya) kullanılarak TM Vistascan (Dürr Dental AG, Stuttgart, Almanya) yazılımı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Her olguya ait olan tüm radyografik görüntüler, dijital ortamda oluşturulan hasta dosyalarında TIFF (Tagged Image File Format) ve Dicom (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatlarında muhafaza edildi.



Şekil 4. Periapikal radyografilerin paralel teknikle alınması

3.5. Radyolojik Değerlendirme

Kontrol ve çalışma grubundaki tüm hastalarda 3. 6., 9. ve 12. aylarda periapikal bölgede yeni oluşan kemik kalitesinin değerlendirilmesi FA ile; periapikal lezyon alan değişiklikleri ve iyileşme durumlarının tespiti ise alan ölçümü (mm²) ve Molven kriterlerine göre yapıldı.

Görüntülerin ölçümleri randomize şekilde, önceden eğitilmiş araştırmacı tarafından 2560x1440 piksel çözünürlüğünde, 27 inç Asus düzlem içi geçiş (IPS) monitörde (Asus, Taipei, Tayvan), düz ekranda ve loş ışıklı bir odada gerçekleştirildi. Gözlemci içi güvenilirliğin değerlendirilebilmesi amacıyla hastaların %20'si rastgele seçilerek aynı araştırmacı tarafından iki hafta sonra ölçümler tekrarlandı.

3.5.1. Fraktal Analiz

FA, White ve Rudolph tarafından geliştirilen görüntü işleme metodu ve kutu sayma yöntemi ile gerçekleştirildi.²²⁰ Görüntüler ImageJ v1.53 yazılımı (Ulusal Sağlık Enstitüleri, Bethesda, MD, ABD) (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html> adresinden ücretsiz indirilebilir) ile analiz edildi.

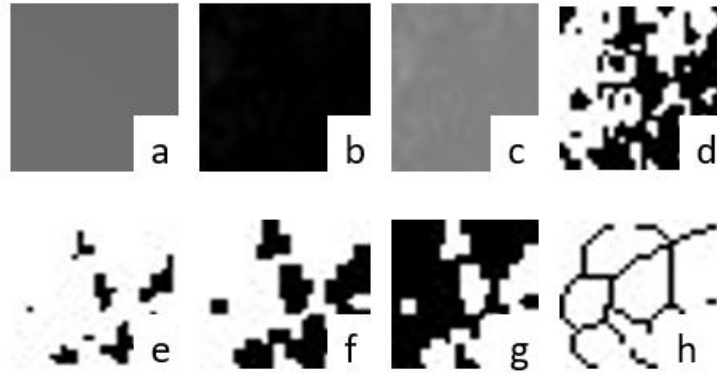
FA'nın işlem basamakları şu şekilde gerçekleştirildi:

TIFF formatında kaydedilmiş olan periapikal radyografi ImageJ programına aktarıldı. İşlem öncesi ve kontrol periapikal radyografilerinde, kök apekslerinden 1 mm mesafede, periapikal lezyon sınırının iç (ROI iç) ve dış (ROI dış) kısımlarında 20x20 piksel boyutunda 2 ilgi bölgesi (ROI-region of interest) çizildi (Şekil 5).

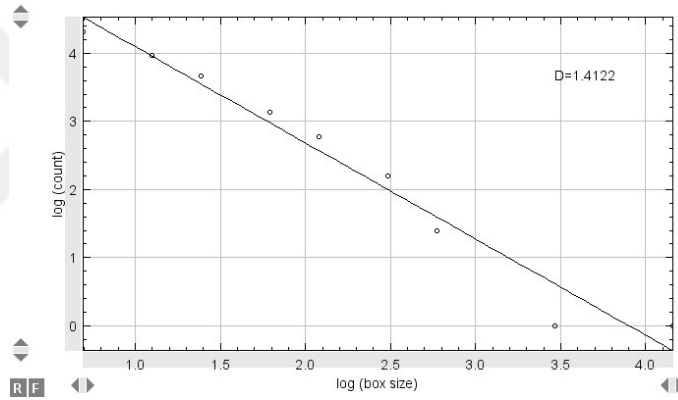


Şekil 5. Pre-op periapikal radyografi üzerinde periapikal lezyon sınırının iç ve dış kısımlarından ROI seçimi

Değerlendirilecek olan lezyon alt molar dişlerin mezial kökünde ise, ROI lezyonun mezial sınırının iç ve dış kısmına yerleştirildi. Lezyon distal kökten kaynaklı ise, ROI lezyonun distal sınırının iç ve dış kısmına yerleştirildi. ROI'lerin lokalizasyonları ve boyutları tüm periapikal radyografilerde her diş için aynı tutuldu (20x20 piksel). Böylece, ROI'lerin standardizasyonları ve tekrarlanabilirlikleri sağlanmış oldu. Seçilen ROI kopyalandı ve JPEG (Joint Photographic Experts Group) formatında kaydedildi. Kesilen görüntü duplike edildikten sonra Gauss filtresi (sigma= 35 piksel) uygulanarak bulanıklaştırıldı (Şekil 6a). Böylece, kemiğin üzerindeki yumuşak doku ve kemiğin değişen kalınlığından kaynaklı orta ve yüksek parlaklıktaki ayrıntılar ortadan kaldırılarak görüntüde yalnızca büyük yoğunluk farkları bırakıldı. Bulanık görüntü orijinal görüntüden çıkarıldı (Şekil 6b). Her piksel için 128 gri ton eklenerek gri tonlara dayalı ortalama değere sahip görüntüdeki farklı parlaklıktaki alanlar, kemik iliğinin trabeküler yapıdan ayırt edilmesini sağladı (Şekil 6c). Bu işlemde görüntünün başlangıç parlaklığı 128 olarak tanımlandı. Ardından, bu görüntü kemik iliği ve trabeküler yapının ayırt edilebildiği 2 renkli siyah beyaz bir görüntüye dönüştürüldü (Şekil 6d). Oluşturulan görüntü aşındırıldı ve genişletildi (Şekil 6e ve f). Böylece görüntüdeki gürültü azaltıldı ve yapılar daha belirgin bir hale getirildi. Trabeküler kemiğin ana hatlarının ortaya çıkarılması için görüntüdeki siyah alanlar beyaza ve beyaz alanlar siyaha çevrildi (Şekil 6g). Daha sonra trabeküler kemiğin ana hatlarının çizgilerle belirlenmesi için görüntü iskeletleştirildi (Şekil 6h). Görüntü 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 ve 64 boyutlu piksellerden oluşan karelere bölündü. Farklı boyuttaki her kare için trabekülleri içeren kareler ve toplam kare sayısı hesaplandı. Bulunan değerlerin logaritmik ölçekli grafiği çizildi. FB değeri, grafik üzerinde görünen noktalara hizalanan doğrunun eğiminden elde edilmiştir (Şekil 7). Lezyon sınırının iç kısmına yerleştirilen ROI iç ile FB iç değeri; lezyon sınırının dış kısmına yerleştirilen ROI dış ile FB dış değeri elde edilmiştir.



Şekil 6. Fraktal analiz. (a: Gauss filtresi. b: Çıkarma. c: 128 gri ton eklenmesi. d: Görüntünün ikili hale getirilmesi e: Aşındırma. f: Genişletme. g: Tersine çevirme. h: İskeletleştirme)



Şekil 7. Noktalara hizalanan doğrunun eğimi ile fraktal boyutun belirlenmesi

3.5.2. Periapikal Lezyon Alan Ölçümü

Lezyon alanının ölçümü için daha önce Dicom dosya uzantısıyla kaydedilen periapikal radyografiler MicroDicom yazılımı (<https://www.microdicom.com/> adresinden ücretsiz indirilebilir) ile görüntülendi. Piksellerin genişliği 1609 ve yüksekliği 1239 olmak üzere tüm radyografilerin görüntü boyutları standardize edildi. Periapikal lezyonun sınırları, menüdeki ölçüm aracı ile fare imleci kullanılarak çizildi. Daha sonra piksel cinsinden elde edilen yazılım değerleri mm^2 ye dönüştürüldü ve kaydedildi (Şekil 8).^{193, 195, 221}



Şekil 8. MicroDicom yazılımı kullanılarak periapikal lezyon sınırlarının manuel olarak çizilmesi ve mm² olarak lezyon alanlarının hesaplanması

3.5.3. Molven Kriterleri

Takipler tamamlandığında, periapikal radyografilere dayalı olarak iyileşmenin değerlendirilmesi Molven kriterlerine göre (Tablo 4) yapıldı.¹⁸⁷ Molven kriterlerine göre, tamamlanmış ve tamamlanmamış iyileşme ‘başarılı’ olarak; belirsiz ve yetersiz iyileşme ise ‘başarısızlık’ olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra, Tablo 5’de belirtildiği şekilde Molven kriterlerine göre belirlenen iyileşme durumlarına puanlar atandı.¹⁸⁹

Tablo 4. Molven kriterleri

Tamamlanmış iyileşme:
Lamina duranın ve periodontal ligamentin normal genişlikte yeniden formasyonu Kök dolgusunu çevreleyen lamina durada küçük defekt (maksimum 1 mm civarında) Apikal periodontal alanın genişliğinde hafif artış mevcut. Ancak kökün etkilenmeyen kısımlarının genişliği periodontal alanın genişliğinin 2 katından az. Tam kemik onarımı; apikal alanı çevreleyen kemik, dahil olmayan çevreleyen kemik ile aynı yoğunluğa sahip değildir. Tam kemik onarımı; kök ucunu tamamen kaplayan sert doku, apikal periodontal alan ayırt edilemez.
Tamamlanmamış iyileşme:
Lezyonun boyutu azalmış veya sabit kalmıştır ve aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlası ile karakterizedir: Lezyon içerisinde kemik yapıları fark edilebilir. Lezyonun çevresi düzensizdir ve kompakt bir kemik plaka ile sınırlandırılabilir. Düşük yoğunluklu alan apeks çevresinde asimetrik olarak yer alır. Düşük yoğunluklu alanın periodontal boşlukla bağlantısı açıksaldir.

Tablo 5 (Devam). Molven kriterleri

Belirsiz iyileşme:
Lezyonun boyutu küçülmüş ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlası ile karakterizedir: Radyolüsensi periodontal boşluğun genişliğinin iki katından daha büyüktür; lamina-dura benzeri kemik yapıları ile sınırlanmıştır; dairesel veya yarım daire biçimli bir çevreye sahiptir. Düşük yoğunluklu alan, periodontal boşluğun huni şeklinde bir uzantısı olarak apeks çevresinde simetrik olarak bulunur. Koronal lamina dura genişliğinde yaka şeklinde bir radyolüsensi artışı bulunabilir.
Yetersiz iyileşme:
Düşük dansiteli alanın boyutu değişmemiş veya büyümüştür.

Tablo 6. Molven kriterlerine göre belirlenen iyileşme durumları için verilen skorlar

	Skor
Tamamlanmış iyileşme	1
Tamamlanmamış iyileşme	2
Belirsiz iyileşme	3
Yetersiz iyileşme	4

3.6. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışılacak testler için çalışmaya dahil edilen her hastada antekübital fossadan periferik venöz kan alındı. 5 mL sarı kapaklı vakumlu jelli Vacusera kan alma tüplerine (Vacusera, İzmir, Türkiye) alınan kan örnekleri RTEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Ana bilim dalında, Nüve NF1200R marka santrifüj cihazında (Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş., Ankara, Türkiye) 15 dakika süre ile 3000xg'de (xg=çarpı yerçekimi) santrifüj edildi (Şekil 9 ve 10).

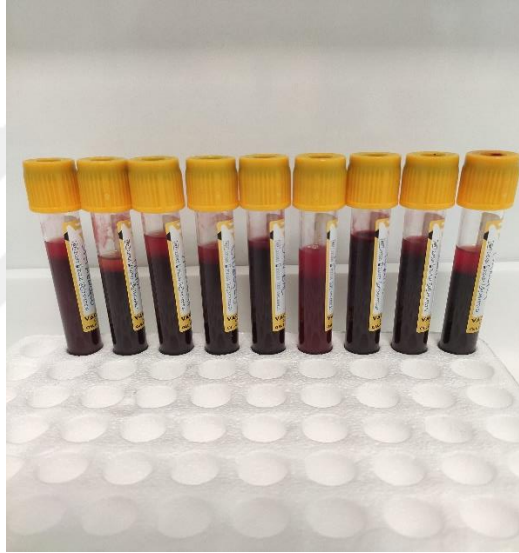
Santrifüj sonrası kan örneğinin serum kısmı ayrılarak kapaklı ependorf tüplere aktarıldı (Şekil 11) ve TNF- α düzeylerinin tespiti için biyokimyasal analiz yapılmaya kadar -20°C'de saklandı. 80 örneğe ulaşıldığında toplu halde TNF- α düzeyleri çalışıldı (Şekil 12).

Serum 25(OH)D düzeyleri, Siemens ADVIA Centaur XPT model cihaz (Siemens Healthineers Merkezi, Erlangen, Almanya) ile kemilüminesans immünassay yöntemiyle çalışıldı (Şekil 13).

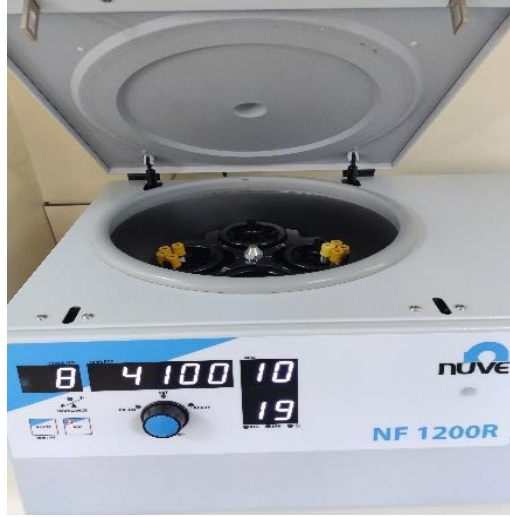
Serum TNF- α seviyeleri BT-Lab Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, Çin) kullanılarak üretici talimatları doğrultusunda ELISA yöntemi (enzyme

linked immunosorbent assay-enzime bağılı immün test) ile incelendi (Cat. No: E0082Hu) (Şekil 14). TNF- α için ölçüm aralığı 3-900 ng/L (litre başına 3-900 nanogram/litre) arasında olup analitik sensitivite 1.52 ng/L idi. Intra-assay ve inter-assay varyasyon katsıları < %10 idi. TNF- α seviyelerinin analizi ve yorumlanması RTEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Biyokimya Ana bilim dalı'nda Dr. Öğr. Üyesi M. Arpa tarafından gerçekleştirildi.

Endodontik tedavinin tamamlanmasından 3, 6, 9 ve 12 ay sonra olmak üzere 3 aylık aralıklarla, serum 25(OH)D ve TNF- α seviyelerinin ölçümü tekrarlandı. Tedavi başlangıcında ve kontrollerde olmak üzere her hastadan beş kez kan örneği alındı.



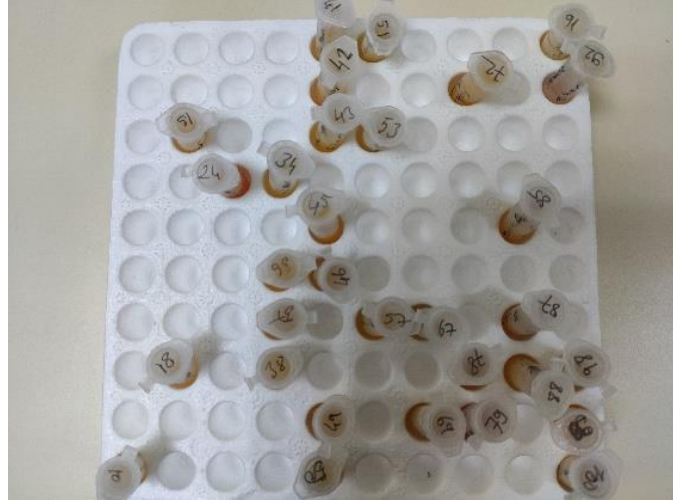
Şekil 9. Sarı kapaklı tüplere alınan kan örnekleri



Şekil 10. Kan örneklerinin santrifüj edilmesi



Şekil 11. Serum kısmının ayrılarak ependorf tüplere aktarılması



Şekil 12. Ependorf tüplerde toplu halde saklanan serum örnekleri



Şekil 13. Kemilüminesans immünassay yöntemiyle D vitamininin çalışılması



Şekil 11. Üretici talimatları doğrultusunda ELISA yöntemi ile serum TNF- α seviyelerinin tespit edilmesi

3.7. İstatistiksel Analiz

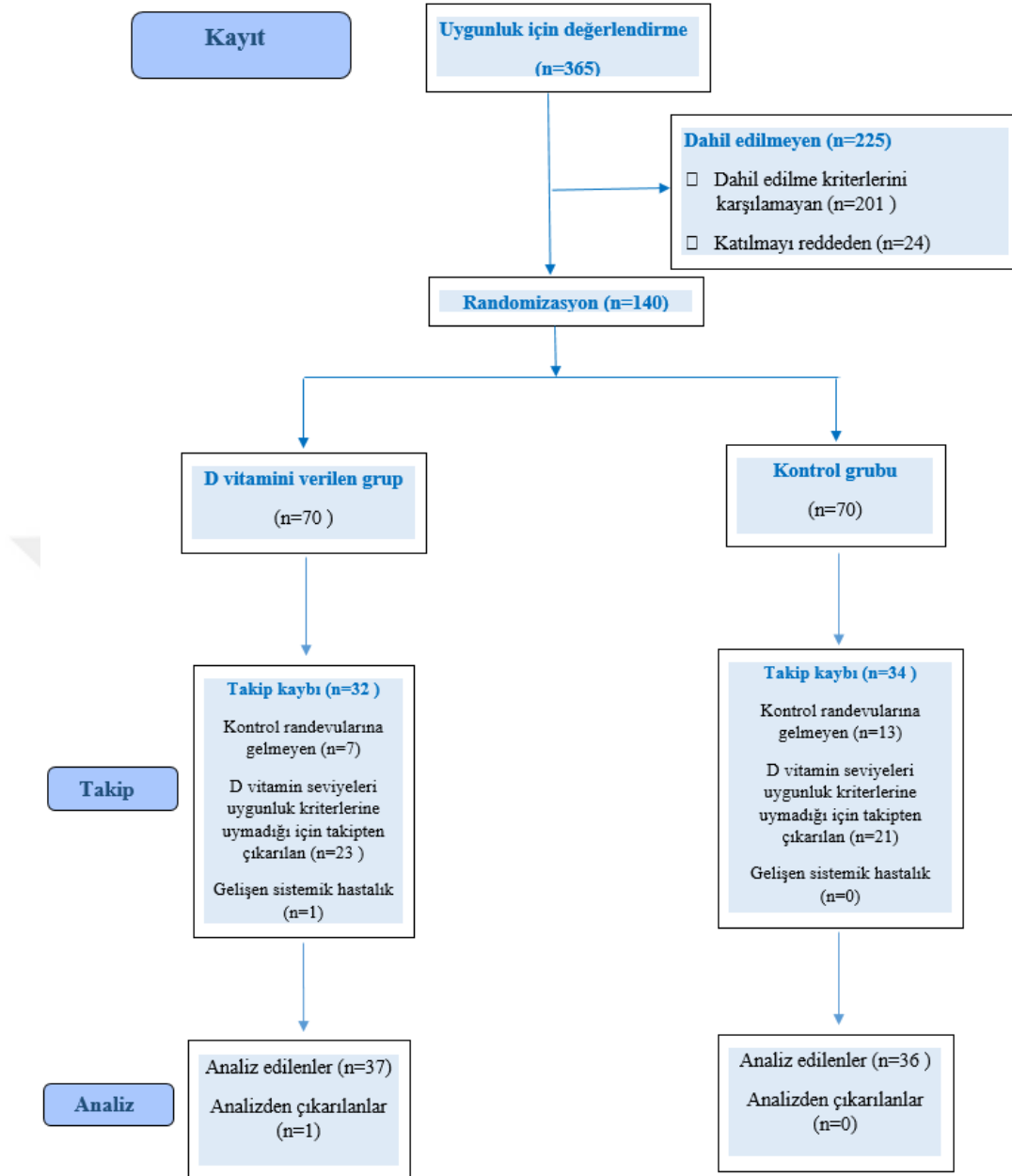
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Jamovi 2.2.5 istatistik programı kullanıldı. Karşılaştırmalardaki normal dağılım Shapiro-Wilk testi ve Q-Q grafiği ile test edildi. Normal dağılım elde edilmediği için grup içi tekrarlayan zamanların ölçülmesinde Friedman testi kullanılmıştır. Post-hoc analizi olarak ise Durbin-Conover testi uygulanmıştır. Tedavi ile kontrol grubu arasındaki farklılık ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Gözlemci içi güvenilirlik Concordance Korelasyon analizi ile incelenmiştir ve $>0,80$ üzeri mükemmel olarak kabul edilmiştir.²²² İstatistik için anlamlılık derecesi $p<0,05$ 'e ayarlanmıştır.

4. BULGULAR

12 aylık takip dönemi sonunda, çalışma grubuna dahil edilen 70 hastadan 7'sinin kontrol seanslarına devam etmemesi, 23'ünün tedavi protokolüne uymaması sonucu D vitamini seviyelerinin dahil olma kriterlerine uygun olmaması ve 1 tanesinin gelişen sistemik hastalığı (miyokard infarktüsü) nedeniyle toplamda 32 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubunda ise, 13 hastanın takip seanslarına devam etmemesi ve 21 hastanın değişken serum D vitamini seviyesi nedeniyle 34 hasta çalışma dışı

bırakılmıştır. Sonuçta çalışma grubunda 37, kontrol grubunda ise 36 olmak üzere, toplamda 73 hastanın 3-6-9-12 aylık takiplerde periapikal radyografileri incelenmiş, serum 25(OH)D vitamini ve TNF- α düzeyleri ölçülerek istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Çalışma safhaları boyunca hasta alma-çıkarma-izleme işlemlerine ait akış diyagramı (CONSORT) Şekil 15’de görülmektedir.



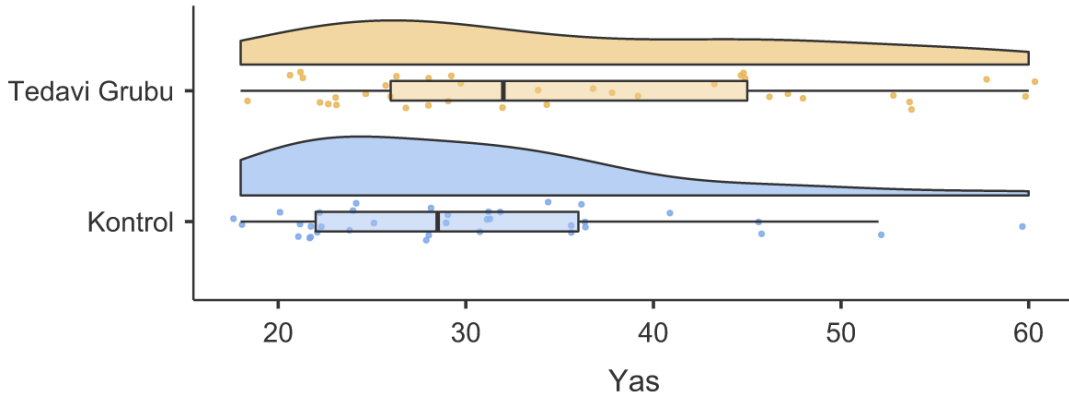


Şekil 12. Çalışmaya ait akış diyagramı

Tüm bağımlı değişkenler için gözlemci içi uyum mükemmel bulunmuş ($>0,80$) ve Concordance Korelasyon katsayıları sırasıyla FB dış, FB iç ve alan ölçümlerinde 0,96 (0,89-0,99; 95% CI), 0,93 (0,80-0,98; 95% CI) ve 0,98 (0,95-0,99; 95% CI) olarak tespit edilmiştir.

Demografik veri

Değerlendirilen hasta grubunun yaş ortalaması çalışma grubunda $35,62 \pm 12,61$, kontrol grubunda ise $30,11 \pm 9,71$ idi. Yaş, cinsiyet ve diş sayısı gibi değişkenler için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Çalışma grubunda yer alan 37 hastanın 18'i (%48,6) 18-30 yaş aralığındayken, 19'u (%51,3) 30-60 yaş aralığındadır. Kontrol grubunda yer alan 36 hastanın 20'si (%55,5) 18-30 yaş aralığındayken, 16'sı (%44,4) 30-60 yaş aralığındadır (Şekil 16).



Şekil 13. Gruplara göre bireylerin yaş dağılımını gösteren grafik

Klinik muayene

Kontrol ve çalışma grubunda hiçbir hastada 12 aylık takip döneminde şişlik, sinüs yolu, palpasyon ve perküsyon ağrısı gözlenmemiştir.

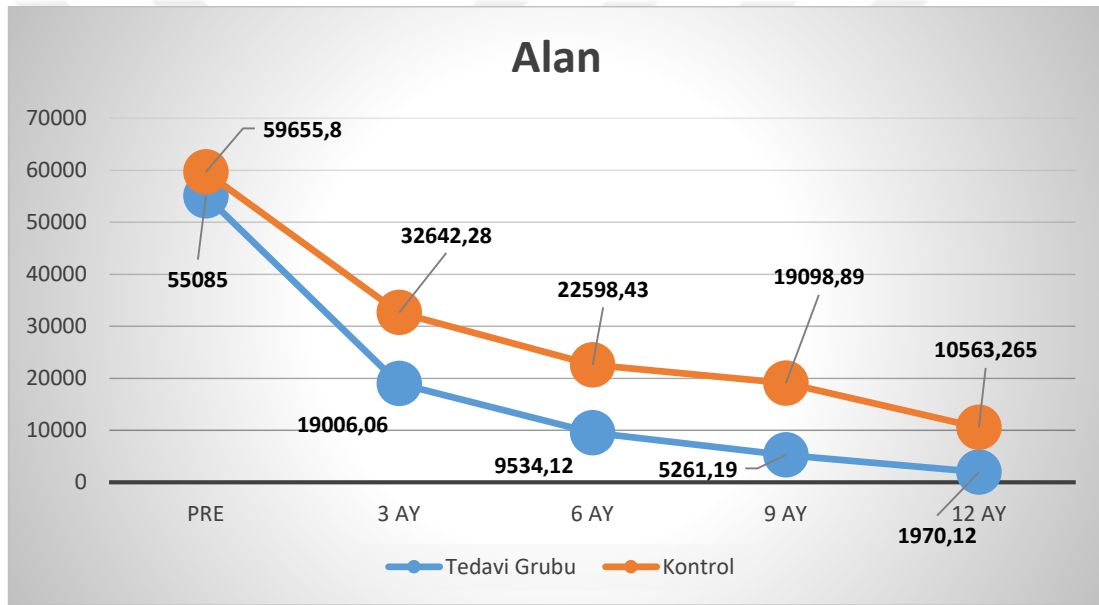
4.1. Lezyon Alanı

Pre-op radyografik lezyon alanı açısından tedavi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,886$). Her iki grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde, lezyon alanı 3-6-9-12. aylarda başlangıca göre anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir ($p < 0,001$). Gruplar arası karşılaştırmada ise, 6. 9. ve 12. aylarda çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla azalma tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 6) (Şekil 17).

Tablo 7. Tedavi grubu ile kontrol grubunun her bir zaman dilimindeki alan değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

Alan	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu		p-değeri
Zaman	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	
Pre-op	68048,55 ± 45130,90 ^a	55085 (12646,85 - 204986,44) ^a	60046,75 ± 31358,99 ^a	59655,8 (12070,94 - 134673,71) ^a	0,886 ²
3 ay	31494,80 ± 37137,06 ^b	19006,06 (3002,22 - 161453,73) ^b	37994,39 ± 27944,63 ^b	32642,28 (3260,75 - 107112,52) ^b	0,07 ²
6 ay	18244,84 ± 26114,49 ^c	9534,12 (0 - 123373,06) ^c	27947,88 ± 23833,80 ^c	22598,43 (0 - 87281,53) ^c	0,016²
9 ay	10289,31 ± 16061,99 ^d	5261,19 (0 - 78968,28) ^d	21012,41 ± 18673,08 ^d	19098,89 (0 - 82334,23) ^d	0,004²
12 ay	5764,93 ± 11509,99 ^e	1970,12 (0 - 63095,09) ^e	13925,29 ± 13389,58 ^e	10563,26 (0 - 57575,05) ^e	0,002²
p-değeri	< ,001 ¹		< ,001 ¹		

¹Friedman testi, grup içi farklı harfler anlamlı farklılığı gösterir (p<0.05), ² Mann-Whitney U testi.



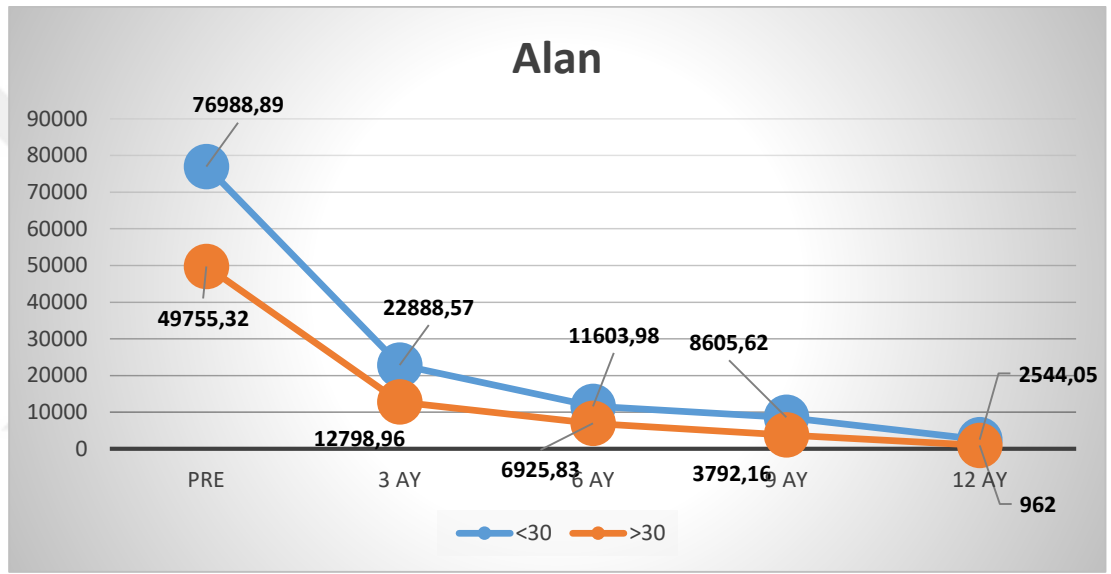
Şekil 14. Lezyon alanının ortanca verilerinin gruplara göre zamansal dağılımını gösteren grafik

Yaş dağılımlarına göre incelendiğinde ise, pre-op lezyon alanı 18-30 yaş arası hastalarda 30-60 yaş arası hastalara kıyasla anlamlı oranda fazla tespit edilmesine rağmen (p=0,033), 3-6-9-12. aylarda gruplar arasında alan açısından anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (Tablo 7) (Şekil 18).

Tablo 8. Yaş dağılımına göre grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

Alan	18-30 Yaş		30-60 Yaş		p-değeri
Zaman	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	
Pre-op	87167.92 ± 53563.24 ^a	76988.89 (22499.49 - 204986.44) ^a	51797.1 ± 28949.92 ^a	49755.32 (12646.85 - 151260.92) ^a	0.033²
3 ay	44706.87 ± 48767.22 ^b	22888.57 (4576.16 - 161453.73) ^b	20264.55 ± 17929.8 ^b	12798.96 (3002.22 - 77213.78) ^b	0.120 ²
6 ay	27410.68 ± 33890.91 ^c	11603.98 (1141.19 - 123373.06) ^c	10453.89 ± 13632.6 ^c	6925.83 (0 - 62121.34) ^c	0.055 ²
9 ay	14596.24 ± 20138.9 ^d	8605.62 (0 - 78968.28) ^d	6628.42 ± 10797.09 ^d	3792.16 (0 - 48606.94) ^d	0.067 ²
12 ay	9293.41 ± 15951.62 ^e	2544.05 (0 - 63095.09) ^e	2765.74 ± 4016.11 ^e	962 (0 - 13753.34) ^e	0.100 ²
p-değeri	<,001 ¹		<,001 ¹		

¹ Friedman testi, grup içi farklı harfler anlamlı farklılığı gösterir (p<0.05), ² Mann-Whitney U testi.



Şekil 15. Lezyon alanının ortanca verilerinin 30 yaş atı ve üstü gruplarına göre zamansal dağılımını gösteren grafik

4.2. Fraktal Analiz

Gruplar arası karşılaştırmada, iki grup arasında pre-opve 3-6-9-12. aylarda lezyon FB dış değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Grup içi karşılaştırmada, tedavi grubunda pre-op FB dış değeri 6. ay takibinde başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmesine rağmen (p<0,05), diğer aylarda anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

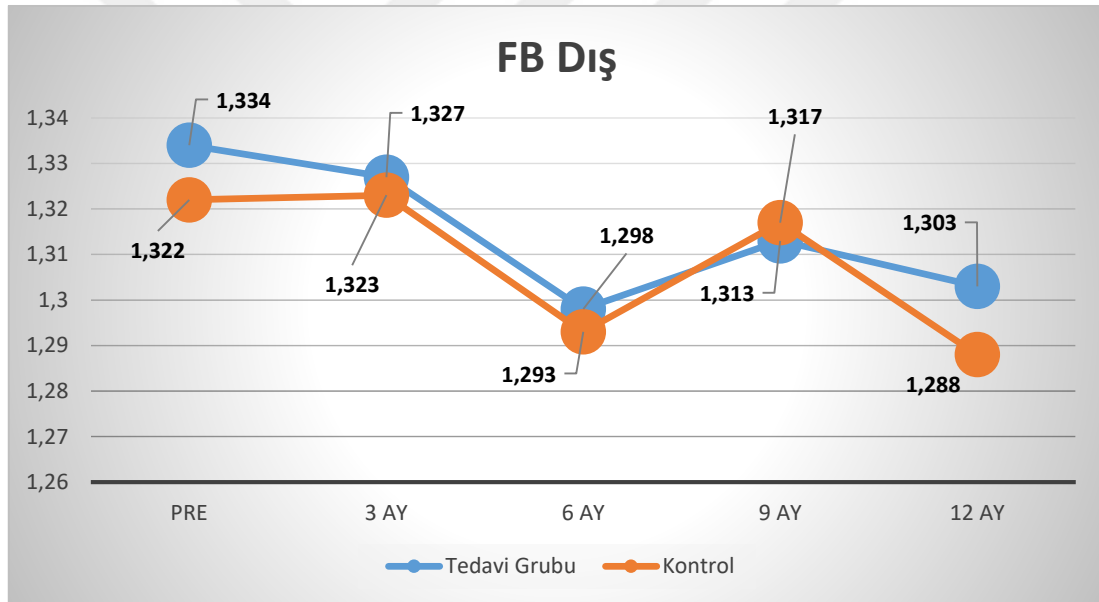
Kontrol grubunda, başlangıçtan 3. aya kadar FB dış değerlerinde anlamlı bir fark bulunmazken (p>0,05), 6. ay kontrolünde FB dış değerlerinde anlamlı bir düşüş

tespit edilmiştir ($p<0,05$). 9 ve 12. aylarda ise FB dış değeri için anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 8) (Şekil 19).

Tablo 9. Tedavi grubu ile kontrol grubunun her bir zaman dilimindeki FB dış değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

FB dış	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu		p-değeri
Zaman	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	
Pre-op	$1,32 \pm 0,06^a$	1,33 (1,091 - 1,43) ^a	$1,32 \pm 0,07^a$	1,32 (1,13 - 1,48) ^a	0,834 ²
3 ay	$1,32 \pm 0,08^{ab}$	1,32 (1,12 - 1,44) ^{ab}	$1,31 \pm 0,09^a$	1,32 (0,94 - 1,44) ^a	0,778 ²
6 ay	$1,29 \pm 0,07^b$	1,29 (1,11 - 1,42) ^b	$1,27 \pm 0,07^b$	1,29 (1,00 - 1,40) ^b	0,28 ²
9 ay	$1,29 \pm 0,10^{ab}$	1,31 (0,88 - 1,42) ^{ab}	$1,29 \pm 0,07^{ab}$	1,31 (1,114 - 1,41) ^{ab}	0,899 ²
12 ay	$1,29 \pm 0,07^{ab}$	1,30 (1,11 - 1,42) ^{ab}	$1,28 \pm 0,07^b$	1,28 (1,11 - 1,43) ^b	0,663 ²
p-değeri	0,001¹		0,001¹		

¹ Friedman testi, grup içi farklı harfler anlamlı farklılığı gösterir ($p<0,05$), ² Mann-Whitney U testi.



Şekil 16. FB dış verilerinin gruplara göre zamansal dağılımını gösteren grafik

Gruplar arası karşılaştırmada, iki grup arasında pre-op ve 3-6-9-12. aylarda lezyon FB iç değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

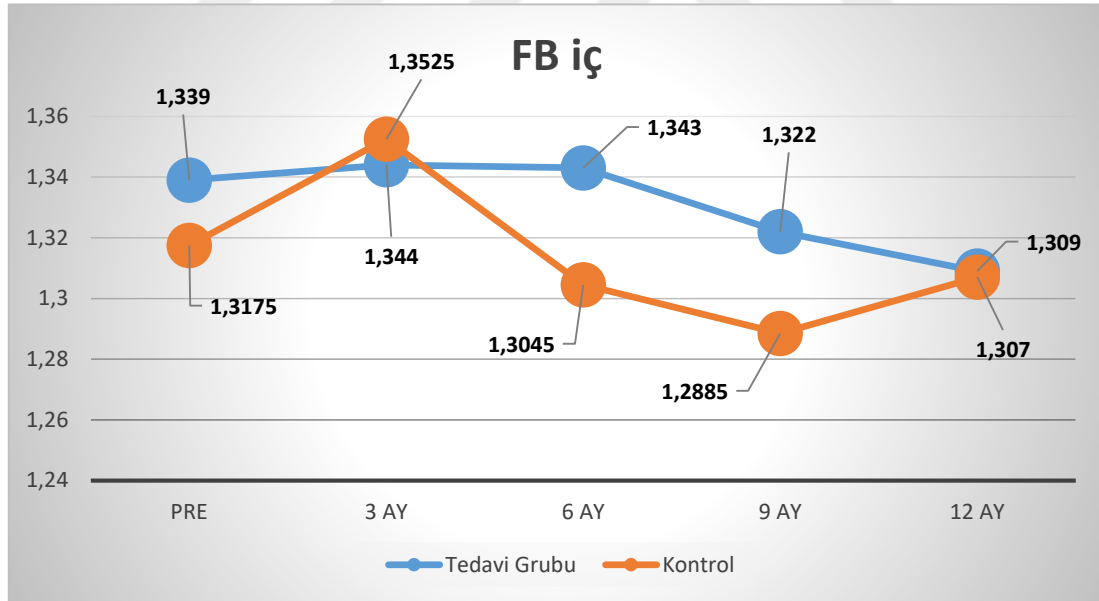
Grup içi karşılaştırmada, tedavi grubunda, FB iç değeri pre-op, 3-6-9 ve 12. aylarda istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda, başlangıçtan 3. aya kadar FB iç değerlerinde anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), 6. ay kontrolünde FB iç değerlerinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir ($p<0,05$). Pre-op, 6-9-12. aylarda ise FB iç değeri için anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 9) (Şekil 20).

Tablo 10. Tedavi grubu ile kontrol grubunun her bir zaman dilimindeki FB iç değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

FB iç	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu		p-değeri
Zaman	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	
Pre-op	1,33 $\pm$ 0,07 ^a	1,33 (1,13 - 1,46) ^a	1,31 $\pm$ 0,08 ^{ab}	1,31 (1,02 - 1,43) ^{ab}	0,343 ²
3 ay	1,33 $\pm$ 0,08 ^a	1,34 (1,10 - 1,53) ^a	1,33 $\pm$ 0,07 ^a	1,35 (1,12 - 1,44) ^a	0,83 ²
6 ay	1,32 $\pm$ 0,06 ^a	1,34 (1,12 - 1,43) ^a	1,29 $\pm$ 0,07 ^b	1,30 (1,09 - 1,44) ^b	0,076 ²
9 ay	1,31 $\pm$ 0,06 ^a	1,32 (1,14 - 1,41) ^a	1,29 $\pm$ 0,08 ^b	1,28 (1,08 - 1,45) ^b	0,368 ²
12 ay	1,30 $\pm$ 0,07 ^a	1,30 (1,10 - 1,42) ^a	1,27 $\pm$ 0,10 ^b	1,30 (0,99 - 1,39) ^b	0,287 ²
p-değeri	0,286 ¹		0,03 ¹		

¹ Friedman testi, grup içi farklı harfler anlamlı farklılığı gösterir ($p<0,05$), ² Mann-Whitney U testi.



Şekil 17. FB iç verilerinin gruplara göre zamansal dağılımını gösteren grafik

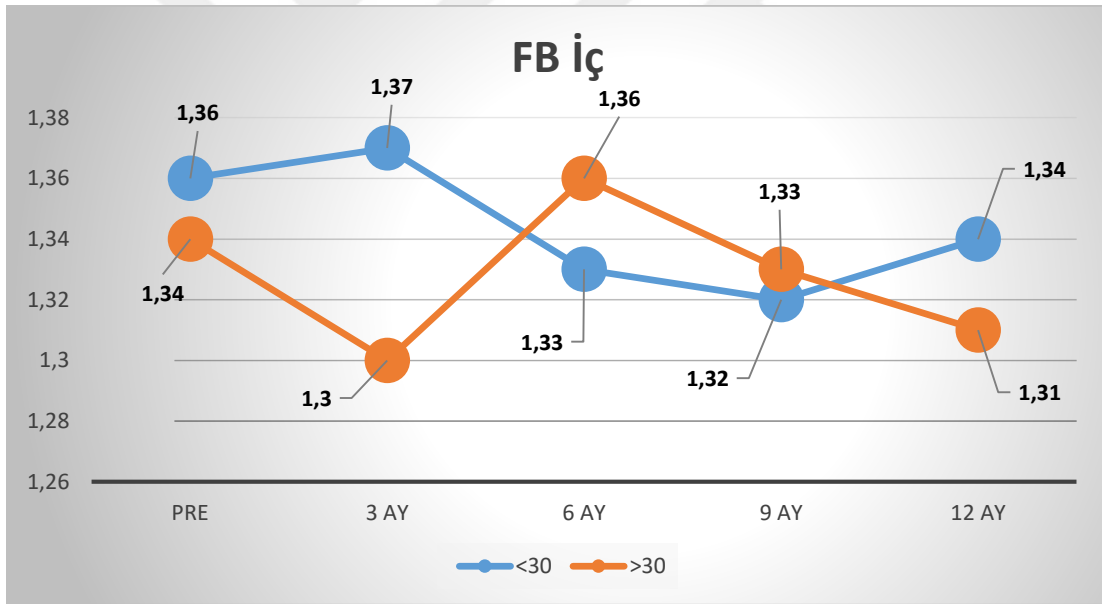
Yaş dağılımına göre FB iç değerlerinin karşılaştırılmasında ise, 3. ayda 18-30 yaş grubu bireylerin FB iç değerleri 30-60 yaş arasındaki bireylere kıyasla anlamlı

miktarda fazla iken ($p=0,046$), diğer zaman dilimlerinde anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 10) (Şekil 21).

Tablo 11. 30 yaş altı ile 30 yaş üstü arasında her bir zaman dilimindeki FB iç değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

FA İç	<30 Yaş		>30 Yaş		p-değeri
Zaman	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	
Pre-op	1.35 ± 0.07 ^a	1.36 (1.21 - 1.46) ^a	1.32 ± 0.07 ^a	1.34 (1.13 - 1.42) ^a	0.201 ²
3 ay	1.37 ± 0.08 ^a	1.37 (1.18 - 1.54) ^a	1.31 ± 0.09 ^a	1.3 (1.11 - 1.45) ^a	0.046²
6 ay	1.32 ± 0.07 ^a	1.33 (1.18 - 1.42) ^a	1.33 ± 0.07 ^a	1.36 (1.12 - 1.43) ^a	0.273 ²
9 ay	1.31 ± 0.06 ^a	1.32 (1.21 - 1.42) ^a	1.31 ± 0.06 ^a	1.33 (1.14 - 1.41) ^a	0.831 ²
12 ay	1.32 ± 0.07 ^a	1.34 (1.11 - 1.39) ^a	1.29 ± 0.08 ^a	1.31 (1.15 - 1.42) ^a	0.307 ²
p-değeri	0.286 ¹		0.599 ¹		

¹Friedman testi, grup içi farklı harfler anlamlı farklılığı gösterir ($p<0.05$), ²Mann-Whitney U testi.



Şekil 18. FB iç verilerinin 30 yaş atı ve üstü gruplarına göre zamansal dağılımını gösteren grafik

4.3. TNF-alfa

TNF- α değerleri açısından hiçbir zaman dilimi arasında tedavi ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır ($p>0,05$).

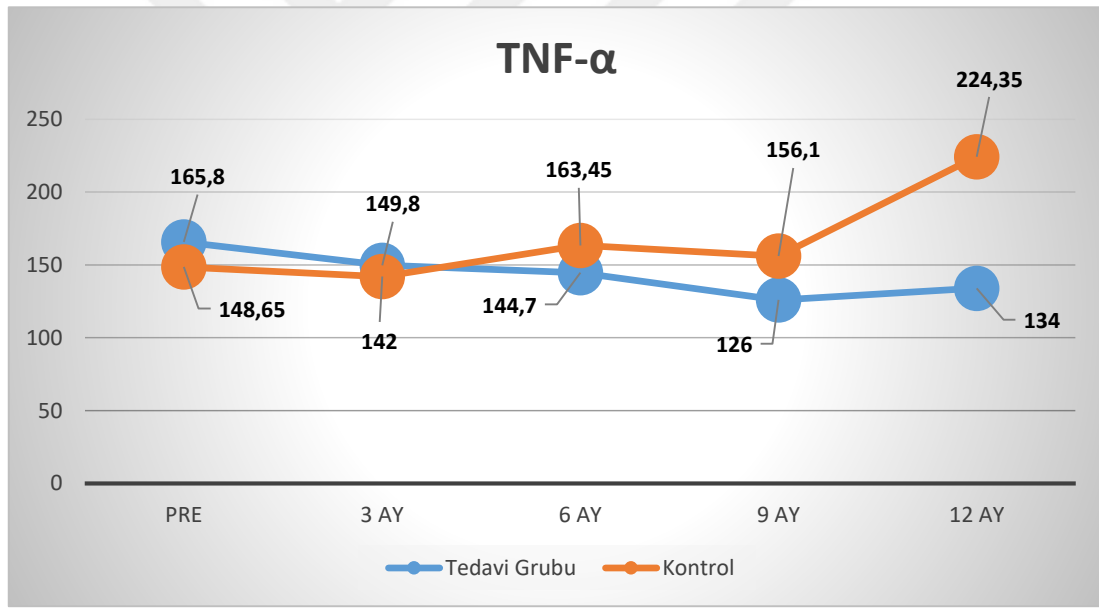
Grup içi karşılaştırmada, tedavi grubunda TNF- α değerleri hiçbir takip periyodunda anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise,

başlangıç ve 3. ay TNF- α düzeylerinin, 9. ve 12. ay TNF- α değerlerinden anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 11) (Şekil 22).

Tablo 12. Tedavi grubu ile kontrol grubunun her bir zaman dilimindeki TNF- α değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

TNF- α	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu		p-değeri
Zaman	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	Ort+Standart sapma	Ortanca (min - maks)	
Pre-op	301,04 $\pm$ 287,73 ^a	165,8 (3 - 1034,2) ^a	297,85 $\pm$ 270,41 ^a	148,65 (60,06 - 1178,8) ^a	0,982 ²
3 ay	283,41 $\pm$ 262,34 ^a	149,8 (8,4 - 860,3) ^a	314,49 $\pm$ 298,51 ^a	142 (46,82 - 1179,3) ^a	0,551 ²
6 ay	290,72 $\pm$ 269,87 ^a	144,7 (11,5 - 949,5) ^a	291,49 $\pm$ 263,95 ^{ab}	163,45 (49,73 - 1197,6) ^{ab}	0,851 ²
9 ay	274,78 $\pm$ 255,11 ^a	126 (8,1 - 885,8) ^a	277,67 $\pm$ 243,78 ^b	156,1 (58,35 - 1100,2) ^b	0,877 ²
12 ay	288,07 $\pm$ 277,30 ^a	134 (9,8 - 889) ^a	284,77 $\pm$ 252,84 ^b	224,35 (55,23 - 1132,5) ^b	0,903 ²
p-değeri	0,213 ¹		0,002 ¹		

¹ Friedman testi, grup içi farklı harfler anlamlı farklılığı gösterir ($p<0.05$), ² Mann-Whitney U testi.



Şekil 19. TNF- α ortanca verilerinin gruplara göre zamansal dağılımını gösteren grafik

4.4. Molven Kriterleri

Tedavi grubunda, 11 dişte (%29,73) tamamlanmış iyileşme, 17 dişte (%45,95) tamamlanmamış iyileşme ve 9 dişte (%24,32) belirsiz iyileşme gözlemlenirken; kontrol grubunda 10 dişte (%27,78) tamamlanmış iyileşme, 16 dişte (%44,44) tamamlanmamış iyileşme ve 9 dişte (%25,00) belirsiz iyileşme gözlemlenmiştir. Çalışma grubunda hiçbir hastada yetersiz iyileşme saptanmazken, kontrol grubunda 1

hastada (%2,78) yetersiz iyileşme tespit edilmiştir. Her iki grupta da en fazla oranda tamamlanmamış iyileşmeye (skor 2) rastlanılmıştır. Molven kriterleri açısından, tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (p=0,723) (Tablo 12).

Tablo 13. Molven değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tedavi Grubu				Kontrol Grubu			p-değeri
Molven	Miktar	%	%	Miktar	%	%	
		Toplam	Kümülatif		Toplam	Kümülatif	
1	11	29,73 %	29,73 %	10	27,78 %	27,78 %	0,723 ¹
2	17	45,95 %	75,68 %	16	44,44 %	72,22 %	
3	9	24,32 %	100,00 %	9	25,00 %	97,22 %	
4	0	0%	100,00 %	1	2,78 %	100,00 %	

¹Mann-Whitney U testi (p<0.05).

5. TARTIŞMA

Apikal periodontitis, çenelerde dişlerle ilişkili en sık görülen iltihabi lezyondur.

¹ Makrofajlar, mast hücreleri, T hücreleri, nötrofiller, sitokinler, kemokinler ve RANK/RANKL/OPG sistemi apikal periodontitis patogeneğinde rol oynamaktadır. Çeşitli enflamatuar uyaranların büyük miktarları ve etkileşimleri, hastalığın durumunu ve iyileşmesini etkileyebilir. ¹ Endodontik enfeksiyonlarda en fazla bulunan sitokin olan TNF- α , kemik rezorbsiyonunu artırma potansiyeline sahip akut ve kronik enflamatuar yanıtların güçlü bir immün aracıdır. ³

Kök kanal enfeksiyonu bir kez oluştuğunda ve pulpa nekrozu geliştiğinde, lokal kan akımının olmaması nedeniyle ne konak savunması ne de sistemik antibiyotik tedavisi enfeksiyonu durduramamaktadır. ¹⁸⁰ Bu durumda etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılması endodontik lezyonların tedavisi için en önemli adımdır. KKT ile kanalların kemomekanik preperasyonu, debris ve mikroorganizmaların uzaklaştırılması ve sızdırmaz bir dolum sağlanarak patojenler elimine edilmiş olur. Böylece, kemik yapımı meydana gelerek lezyon iyileşir. Endodontik tedavi esnasında uygulanan doğru klinik yaklaşımların yanı sıra sistemik durumlar da periapikal iyileşme süreci üzerinde etkilidir. ^{5, 223} Kronik hastalıklar, hormonlar, yaş, beslenme, stres ve vitamin alımı gibi sistemik faktörler konağın immün savunmasını

değiştirebilir, kemik rezorbsiyonu ve yapımını etkileyerek iyileşme sürecine ve endodontik tedavi başarısına müdahale edebilir.²²³ Diyabet, kardiyovasküler hastalık, sigara içme alışkanlıkları, menopoz/osteoporoz, HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) enfeksiyonu ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları dahil olmak üzere belirli sistemik durumların endodontik tedavi prognozunu olumsuz etkileyebileceği çeşitli hayvan çalışmaları ve epidemiyolojik çalışmalarında ifade edilmiştir.^{224, 225} Bu sistemik hastalıklar, mikrovasküler yapıyı, periapikal dokulardaki oksijen tedarikini, kemik döngüsünü ve fibroblast fonksiyonunu değiştirerek yara iyileşmesini engelleyebilirler. Ayrıca konağın enfeksiyona olan duyarlılığını artırır ve pro-inflamatuvar mediyatörlerin miktarını arttırarak kemik rezorbsiyonuna neden olurlar.²²⁵

D vitamini, serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinin korunması, kemik metabolizması ve inflamatuvar cevabın regülasyonunda yer alan önemli bir hormondur.^{9, 10} D vitamini eksikliği literatürde, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser ve otoimmün hastalık gibi birçok sistemik rahatsızlıkla ilişkilendirilmiştir. D vitamininin, kemik metabolizmasını olumlu etkilemesi ve anti-enflamatuvar etki göstermesi nedeniyle ağız diş sağlığı üzerine olan etkileri de çeşitli çalışmalara araştırma konusu olmuştur.⁹

D vitamininin biyolojik fonksiyonunu ve diğer birçok genin ekspresyonunu düzenleyen VDR genindeki birkaç polimorfizm, orta ve şiddetli periodontitis duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵ Zhang ve ark.⁹ kültür çalışmalarında, D vitamininin periodontal ligament ilişkili protein-1 (PLAP-1) ekspresyonunu transkripsiyonel olarak inhibe ederek osteojenik farklılaşmayı indüklediğini tespit etmişlerdir. D vitamini yetersizliği, diş gelişimi sırasında dentin ve mine defektlerine neden olabilir ve diş çürüğü insidansını artırabilir. 2827 çocuğu içeren kontrollü klinik çalışmaların sistematik bir incelemesinde, D vitamininin umut verici bir çürük önleyici ajan olduğu bildirilmiştir.²²⁶ Ayrıca başka bir çalışmada, D vitamini eksikliğinin, mine hipoplazisi ve tükürük bezlerinin atrofi ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla diş çürüğünün gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir.¹³ Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin ağız kanseri için potansiyel bir risk faktörü olduğunu belirtilmiştir.^{13, 227} Öyle ki, bir meta-analizde, oral skuamöz hücreli

karsinom hasta kohortu, ciddi D vitamini eksikliği (ortalama serum seviyesi 12.2 ng/mL) ile ilişkilendirilmiştir.²²⁸

D vitamininin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkisinin incelendiği çeşitli hayvan çalışmalarında, D vitamini enjeksiyonunun önce osteoklast sayısında ve kemik rezorbsiyonunda artışa neden olarak diş hareketini kolaylaştırdığı; daha sonra ise, osteoblast sayısını arttırarak kemik apozisyonu ile diş pozisyonu stabilitesini koruduğu gösterilmiştir. Yazarlar, D vitamininin kemik apozisyon ve rezorbsiyon süreçlerini düzenleyerek böyle bir etki gösterdiğini vurgulamışlardır.²²⁹⁻²³¹

D vitamini seviyesinin düşüklüğü, artan diş eti inflamasyonu, diş kaybı, klinik ataşman kaybı ile ilişkili olmakla birlikte, tedavi sonucu beklenen kemik iyileşmesini de tehlikeye atabilmektedir.¹³ Diş hekimliğinin çeşitli dallarında optimum D vitamini seviyelerinin tedavi başarısı üzerindeki etkileri araştırılmış olmasına rağmen, endodonti alanında D vitamini ve apikal periodontitis tedavisi arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir klinik çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı, D vitamini replasmanı ile optimum seviyede tutulan D vitamini düzeyinin, kanal tedavisi endikasyonu konulmuş, 5 mm ve üzeri geniş çapta teşhis edilen periapikal lezyonların iyileşme hızına ve yeni oluşan kemik kalitesine olan etkisinin 3-6-9-12 ay süre ile radyografik olarak takip edilerek değerlendirilmesiydi. Bununla birlikte TNF- α düzeyleri ölçülerek, muhtemel iyileşmenin D vitamininin sağladığı anti-inflamatuar etkiden kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırılmıştır.

D vitamini eksikliğinin tanımlanmasında eşik değer hakkında henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Bazı çalışmalarda, eşik değer 20 ng/mL olarak belirtilse de,^{50, 52, 88} kemik sağlığı ve immün sistem dahil olmak üzere iskelet dışı etkiler için IOM,^{54, 232} ve Endokrin Derneği⁵⁵ optimum D vitamini seviyesinin 30 ng/mL nin üzerinde olması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle mevcut çalışmada optimum D vitamini seviyesi 30-50 ng/mL olarak referans alınmıştır. Yapılan çalışmalarda, D₃ vitaminin D₂ vitamininden daha etkili olduğu ortaya konulduğu için çalışmamızda takviye olarak D₃ vitamini kullanılmıştır.²³³⁻²³⁵ Ampul kullanımına kıyasla önerilen dozlarda damla formunda D vitamini replasmanının yan etkisinin olmadığı ve güven düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir.^{236, 237} Bu nedenle, bu çalışmada oral D₃ sıvı damla reçete edilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarına göre, lezyon boyutlarındaki küçülme hem optimum (30-50 ng/mL) hem de yetersiz (20-30 ng/mL) D vitamini seviyelerine sahip hastalarda 3-6-9-12. aylarda anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir. Bununla beraber D vitamini replasmanı yapılan hastalarda 6. aydan itibaren anlamlı seviyede daha hızlı küçülme gözlemlenmiştir. Başka bir ifade ile, D vitamini optimum seviyede korunan bireylerde, D vitamin seviyesinin yetersiz olduğu bireylere kıyasla periapikal lezyon iyileşmesinin daha hızlı gerçekleştiği tespit edilmiştir. Böylece optimum D vitamini seviyesinin endodontik başarıyı desteklediği ve lezyonların iyileşmesi üzerinde olumlu etki sağladığı söylenebilir. Sonuç olarak, optimum ve yetersiz D vitamini seviyelerine sahip bireylerde apikal lezyon iyileşme hızı arasında fark olmadığına dair kurulan sıfır hipotezi reddedilmiştir. Bu sonuç, D vitamininin periradiküler doku onarımındaki pleiotropik, anti-enflamatuar ve alveolar kemik oluşumu üzerindeki olumlu etkilerinden kaynaklanmış olabilir.^{49, 85, 88, 95} Yapılan literatür taramasında, D vitamini replasmanının periapikal lezyon iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmaması nedeniyle verilerimizi doğrudan karşılaştırabileceğimiz klinik bir çalışma yoktur. Ancak, diş hekimliği alanında D vitamini seviyelerinde gerçekleşen yükselmenin tedavi sonuçlarına olumlu etkisini bildiren benzer bulgulara sahip çalışmalar mevcuttur. Ör., Alzahrani ve ark.¹⁵ D vitamini seviyesi ve periodontitis ilişkisini araştırdıkları vaka kontrol çalışmalarında, serum 25(OH)D seviyelerindeki her birim artış için, hem şiddetli hem de orta periodontitis olasılığının %3,6 oranında önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuşlardır. Porto Riko, Avusturya ve Hindistan olmak üzere farklı popülasyonlarda D vitamini seviyesi ve periodontitis ilişkisini araştıran başka çalışmalar da benzer bulgular elde etmişlerdir.²³⁸⁻²⁴⁰ Bhargava ve ark.²³⁹ takviye veya diyet yoluyla D vitamini eksikliğinin giderilmesinin, periodontal hastalıkların prevalansını kontrol etmede etkili, ucuz ve güvenli bir yol olabileceğini belirtmişlerdir. Jagelavicienė ve ark.²⁴¹ yeterli serum 25(OH)D seviyesinin sadece periodontitis riskini azaltmakla kalmadığını, aynı zamanda periodontal cerrahi sonrası yara iyileşmesini hızlandığını, diş eti epitel hücrelerinin direncini arttığını ve diş eti enflamasyonunu azalttığını bildirmiştir.

D vitamini eksikliği, çenelerin fonksiyonunu da etkileyebilen osteoporoz oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. 562 yaşlı erkek üzerinde yürütülen uzunlamasına bir çalışmada, günlük toplam D vitamini alımı ile alveolar kemik kaybı,

cep derinliği ve ataşman kaybı ilişkisi incelenmiştir. 800 IU ve üzeri günlük D vitamini alan bireylerde, 400 IU/gün alan bireylere kıyasla şiddetli periodontal hastalık ve orta-şiddetli alveoler kemik kaybı olasılığının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, daha yüksek D vitamini alımının periodontal hastalıkların ilerlemesine karşı koruyucu işlev gösterebileceği sonucuna varmışlardır.¹⁸ Benzer şekilde cerrahi alanda yapılan çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin kemik rejenerasyonunu etkileyerek implant osseintegrasyonuna olumsuz etki edebileceği ve D vitamini takviyesi ile peri-implantitis gelişiminin önlendiği gösterilmiştir.²⁴²⁻²⁴⁴ Mangano ve ark.²⁴⁵ D vitamini düzeylerinin düşmesiyle birlikte erken implant başarısızlığı insidansının dramatik bir şekilde arttığını ve D vitamini düzeyleri <10 ng/mL olan hastaların %11,1'inde, 10 ila 30 ng/mL aralığında olan hastaların %4,4'ünde, >30 ng/mL olan hastaların ise %2,9'unda erken implant başarısızlığı meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Bhandage ve ark.²⁴⁶ 20 denek üzerinde D vitamini seviyeleri ile implant stabilitesi arasındaki ilişkiyi 0-3-6 aylarda prospektif olarak değerlendirmişler ve D vitamini seviyesinin artışı ile implant stabilitesinin aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını ortaya koymuşlardır. Mevcut çalışmanın ve literatürde D vitamininin olumlu etkisini gösteren sonuçların aksine, Finli bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, periodontitis şiddeti ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında bir ilişki tespit edilememiştir.²⁴⁷ Sonuçlar arasındaki çelişki, genetik profil, sigara içme durumu, genel serum 25(OH)D seviyeleri ve popülasyon özelliklerindeki farklılıklar dahil olmak üzere klinik ve radyografik görüntüleme yöntemlerinin farklılığından da kaynaklanmış olabilir.¹⁵

Endodontik tedaviyi takiben radyografi üzerinde periradiküler dokulardaki gelişmeleri değerlendirmek için çeşitli indeksler ve kriterler kullanılmaktadır. Bu çalışmada periapikal lezyon alan hesaplaması ile birlikte Molven ve ark.¹⁸⁷ geliştirdiği modifiye edilmiş skorlama sistemi kullanılmıştır.^{248, 249} Buna göre, her iki grupta da, en fazla tamamlanmamış iyileşme (başarılı) tespit edilmiştir. D vitamin seviyeleri yetersiz olan bireylerde 1 hastada yetersiz iyileşme saptanırken, D vitamini seviyeleri optimum seviyeye getirilen hiçbir hastada yetersiz iyileşme tespit edilmemiştir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda skorlamaya dayanan başarı kriterleri yaygın olarak kullanılmasına rağmen klinisyen puanlamaları subjektif bir yaklaşım olup değerkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle periapikal radyografilerin görsel yorumlanmasının

optimizasyonu için tanısal çıkarma radyografi sistemi gibi çeşitli görüntü işleme programları geliştirilmiştir. Gri değerler üzerindeki oran, fark ve açılardır etkileri çıkarma yaklaşımlarının yüksek özgüllüğünün önündeki engellerdir.²⁵⁰ Öte yandan, periradiküler dokuların onarımı kemik, periodontal ligament ve sementi içeren karmaşık bir süreç olduğu için patolojik lezyonu içeren alanın tanımlanması genellikle zordur. Patolojik bölgenin yanlış tanımlanması, iyileşme durumunun yanlış değerlendirilmesine yol açabilir. Periapikal görüntülerde kemik trabekülleri görülebilir ve süngerimsi yapıdan yeni kemik oluşumu periradiküler dokunun rejenerasyonundaki temel süreçlerden biridir.^{184, 251} FA'nın, dijital görüntüleri kullanarak kemik değişikliklerini ortaya çıkarmak için sağlıklı bir yöntem olduğu, apikal lezyonların kemik iyileşmelerini nicel olarak değerlendirebildiği ve projeksiyon açısındaki küçük değişimlerin dijital radyografilerin FB değerlerini etkilemediği gösterilmiştir.²⁵⁰ Bu nedenle FA, diş hekimliğinde osteoporotik durumların veya sistemik hastalıkların kemik yapısı üzerindeki olası etkilerini araştırmak için çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır.^{220, 252, 253} Updike ve Nowzari,²⁵⁴ periapikal radyografilerde periodontal sağlığı değerlendirdikleri çalışmalarında, FA'nın kemik değişikliklerini başarılı bir şekilde saptayabildiğini; demineralizasyon sonucunda periodontal hastalıklarda trabeküler kompleksliğin azaldığını ve FB değerlerinin düştüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca FA'nın küçük değişiklikleri kemik kaybı meydana gelmeden önce bile tespit edebildiğini iddia etmişlerdir. Benzer şekilde, Tosun ve ark.²⁵⁵ retreatment yapılan dişlerin tedaviden 1 yıl sonra periapikal trabeküler paternlerindeki değişiklikleri değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında, PAI skoruna göre iyileşmiş lezyonların FB değerlerinin anlamlı bir şekilde arttığını; iyileşmemiş lezyonların ise FB değerlerinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Yukarıda bahsedilen çalışmalar dahil olmak üzere literatürde genel olarak, daha yoğun ve daha karmaşık kemik yapısının daha yüksek bir FB değeri gösterdiği belirtilmiştir.²⁵⁶⁻²⁵⁸ Buna rağmen, FB değerleri ile osteoporotik trabeküler kemik arasındaki ilişki konusunda hala bir fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar, kemik kütlesi azaldıkça kemiğin daha karmaşıklaştığını ve osteoporotik hastalarda FB değerlerinin arttığını öne sürmüşlerdir.^{203, 259} Bu çelişkili sonuçlar görüntü yoğunluğu, projeksiyon geometrisi, farklı anatomik alanların osteoporotik koşullara farklı tepkileri, seçilen piksel boyutları, farklı radyografi ve FB hesaplama yöntemlerinin kullanılmasından

kaynaklanmış olabilir.²⁶⁰ Bu çalışmada da periapikal görüntülerde trabeküler kemikte meydana gelen değişikliklerin tanımlanması için FA'dan faydalanılmıştır. Bu amaçla, lezyona komşu dış sınırdan (reaktif kemikten) elde edilen FB dış değeri ve lezyon sınırının iç kısmından elde edilen FB iç değeri için iki ROI yerleştirilerek farklı kemik alanlarında gerçekleşen periapikal iyileşme gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.²⁵⁰ Lezyon mezial kökteyse ROI lezyonun mezialine; distal kökteyse ROI lezyonun distaline yerleştirilmiştir. Böylece, seçilen ROI'nin mandibular kanal ve dişin diğer kökü üzerine superpozisyonu engellenmeye çalışılmıştır.²⁶¹

Mevcut çalışmada, FB dış ve FB iç değerleri açısından çalışma ve kontrol grupları arasındaki fark anlamlı düzeyde değildir. Bu nedenle, optimum ve yetersiz D vitamini seviyelerine sahip bireylerde apikal lezyon çevresindeki ve lezyon içerisindeki trabeküler kemiğin kalitesinde fark olmadığına dair kurulan sıfır hipotezi reddedilmemiştir. FB dış değeri hem çalışma hem de kontrol grubunda başlangıçtan 3. aya kadar anlamlı değişkenlik göstermemiş olup 6. ayda her 2 grupta da anlamlı bir şekilde düşüş gerçekleşmiştir. D vitamini takviyesi ile optimum seviyeye getirilen bireylerde 12. ayda çevre reaktif kemikten elde edilen FB dış değeri başlangıç değeri ile benzer bulunurken, D vitamin seviyesi yetersiz olan bireylerde başlangıca kıyasla FB dış değeri anlamlı derecede düşük kalmıştır. Bu, D vitamininin kemik üzerindeki olumlu etkilerinden kaynaklanabilir ve D vitamininin kemik yapıda daha hızlı bir şekilde trabekülasyon oluşturduğuna işaret edebilir.^{262, 263} Fokal sklerozan osteitis olarak adlandırılan ve daha yoğun bir kütleye sahip olan periapikal reaktif kemik oluşumu, enfekte vital veya nekrotik pulpalara sahip dişlerle ilişkilidir. Endodontik tedavi sonrası reaktif kemik oluşumu ile ilgili az sayıda çalışma yapılmasına rağmen etiyolojik neden ortadan kaldırılırsa reaktif kemiğin gerilediği veya kaybolduğu bildirilmiştir.^{262, 264} Yu ve ark.²⁶⁵ endodontik tedaviden sonra erken kemik formasyonunu incelemek için tasarladıkları çalışmalarında KKT'yi takiben reaktif kemikteki değişiklikleri değerlendirmek için ROI'yi çalışmamıza benzer şekilde lezyon komşu dış sınırına yerleştirmişlerdir. 6 ay sonra reaktif kemiğin FB değerlerinin önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar bizim 6. ay bulgularımız ve başarılı endodontik tedaviden sonra yoğun reaktif kemiğin daha normal bir yoğunluğa doğru değişeceği düşüncesi ile tutarlıdır.²⁶⁵

FB iç değeri, 0-3 aylar arasında her 2 grupta da anlamlı fark oluşturmıyacak şekilde artmıştır. Daha sonraki periyodlarda, optimum D vitamini seviyesi sağlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede düşen FB iç değeri 12. ayda başlangıca benzerdir. D vitamin seviyeleri yetersiz olan grupta ise, 6. ayda FB iç değerlerinde anlamlı bir düşüş gerçekleşmiş olup, 12. ayda başlangıç değerleri ile benzer bulunmuştur. Chen ve ark.¹⁹⁹ periapikal lezyonlu dişlerin endodontik tedavisini takiben kemik paternindeki değişiklikleri FA ile değerlendirdikleri çalışmalarında, çalışmaya dahil olan 27 hastanın 25'inde kanal tedavisi sonrası 3. ayda FB değerlerinin arttığını; 2 hastada ise FB değerlerinin azaldığını belirtmişlerdir. Lezyon içine yerleştirilen ROI'nin 3. ay kontrolünde FB değerlerinde artış görülmesi bu çalışmanın bulguları ile uyumludur. Ancak bahsedilen çalışmanın 3 aylık kontrolle sınırlı kalması bu çalışma ile doğrudan karşılaştırma yapılmasını engellemektedir. 3. ayda görülen FB değerlerindeki hafif artışın sebebi, immatür kemiğin lamellar kemikle yer değiştirmiş olması olabilir. 6. ayda kontrol grubunda FB değerinde görülen anlamlı düşüşün sebebi, 3. aydan sonra yeni oluşan kemiğin çeşitli alanlarda kan damarları, inflamatuvar hücreler ve adipositlerden oluşan kemik iliği ile yer değiştirmiş olması olabilir.^{266, 267} FB değerlerinde görülen düşüşün D vitamini replasmanı yapılan grupta kontrol grubuna kıyasla daha hafif seyretmesi, D vitamininin daha mineralize kemik formasyonunu destekleyip hızlandırmasından kaynaklanmış olabilir.²⁶⁷ Bu nedenle, FB değerinin artışının trabeküler patern karmaşıklığını yansıttığı söylenebilir. Ancak, ossifikasyonun FB değerleri üzerindeki etkisi göz ardı edilmemelidir.²⁶⁶ Buna paralel olarak, ratlara değişen dozlarda verilen D vitamin replasmanının 6 hafta sonra mandibular kemiğe etkisinin incelendiği bir çalışmada, 1000 IU/gün ile desteklenen grupta, 400 IU/gün ile desteklenen gruba kıyasla daha geniş trabeküller, daha dar kemik iliği boşlukları ve daha düzgün kortikal kemik yüzeyi tespit edilmiştir.²³⁵ Başka bir çalışmada da, VDR'nin ameloblastlar, odontoblastlar ve osteoblastlar gibi mineralize doku oluşumunda doğrudan yer alan hücrelerde eksprese edildiği ve dental alveolar kemik oluşumunu kontrol ettiği doğrulanmıştır.^{268, 269} Heo ve ark.¹⁹⁸ mandibular ortognatik cerrahi sonrası operasyon bölgesindeki radyografik değişiklikleri FA kullanarak değerlendirdikleri çalışmalarında, başlangıç ve 12. ay FB değerleri arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Lezyon içi ve lezyona komşu kemikteki apikal lezyon iyileşmelerini

kanal tedavisinden 1 yıl sonra FA ile değerlendiren Huang ve ark.²⁵⁰ lezyon içerisindeki FB değerlerinde anlamlı bir şekilde artış tespit ederken, lezyona komşu bölgedeki FB değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığı ifade etmişlerdir. Bulgularımızla olan tutarsızlık kullanılan projeksiyon geometrisi, lezyon boyutu ve çalışmaya dahil edilen diş grubu heterojenliğinden kaynaklanmış olabilir.

TNF- α , mononükleer fagositler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan ve konak savunmasında önemli rolü olan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Osteositlerde RANKL ve sklerostin ekspresyonunu indükleyerek osteoklast oluşumunu artırır ve kemik rezorbsiyonunu destekler.²⁷⁰ TNF- α 'nın bu özellikleri ile tip 1 diyabeti olan periodontitisli ratlarda, periodontitis kaynaklı alveol kemik kaybını şiddetlendirebileceği ileri sürülmüştür.²⁷¹ D vitamini, kemik metabolizmasındaki görevinin yanında hücre fonksiyonları ve immünitesi için de önem taşımaktadır. Hücre modellerinde D vitamininin enflamatuvar süreçleri azalttığı ve bunu fiziksel savunma, doğal bağışıklık ve adaptif bağışıklığı aşağı regüle ederek gerçekleştirdiği ortaya konulmuştur.^{272, 273} T hücreleri, monositler, makrofajlar gibi immün hücreler enflamasyon süresince TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinler üretirler ve VDR eksprese ederler. Biriken ve ark.²⁷³ hücre dizisinde, D vitamininin TNF- α salınımını doza bağımlı olarak baskıladığını belirtmişlerdir. Saldana ve ark.¹¹⁵ yaptıkları kültür çalışmalarında, D vitamininin TNF- α 'yı azaltması ve IL-10 ekspresyonunu artırmasıyla anti-enflamatuvar etki gösterdiğini bulmuşlardır. Qi ve ark.²⁷⁴ yayınladıkları vaka raporunda, D vitamininin, PDL kök hücrelerinin TNF- α ile indüklenen inflamasyonunu azaltabileceğini ve osteojenik farklılaşmasını teşvik edebileceğini belirtmişlerdir.

Neto ve ark.¹²⁰ periradiküler cerrahi uygulanan 5 mm den küçük apikal periodontitis lezyonlarında daha yüksek TNF- α düzeyleri saptarken, kist ve granülomlarda düşük TNF- α ekspresyonu olduğunu belirtmişlerdir. Danin ve ark.²⁷⁵ benzer şekilde periapikal lezyonları olan 25 hastanın sadece ikisinde saptanabilir TNF- α seviyeleri bulmuşlardır. Gazivoda ve ark.²⁷⁶ ise periapikal lezyondan izole ettikleri inflamatuvar hücreleri 24 saat boyunca ektikten sonra büyük boyutlu lezyonlarda daha yüksek TNF- α seviyeleri saptamışlardır. Prso ve ark.¹¹⁹ benzer şekilde, cerrahi olarak çıkarılan periapikal lezyonlarda en yüksek TNF- α konsantrasyonunu semptomatik ve asemptomatik lezyonlarda tespit ederken, en düşük TNF- α konsantrasyonunu sağlıklı

örneklerde bulmuşlardır. Eivazi ve ark.¹¹¹ TNF- α 'nın cerrahi olmayan kronik periodontitis tedavi başarısı ile ilişkisini incelemişlerdir. Tedavi sonrası tükürük TNF- α seviyelerinin anlamlı bir şekilde arttığını, en yüksek TNF- α seviyelerinin kontrol grubunda olduğunu ve TNF- α seviyelerindeki artışın klinik göstergelerde iyileşme ile sonuçlandığını rapor etmişlerdir.

Mevcut literatür kemik metabolizması, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve D vitamini seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.²⁷⁷ Ancak bu çalışmanın sonuçlarına göre, D vitamini takviyesi 3-6-9-12. ay takiplerinde serum TNF- α seviyeleri üzerinde anlamlı bir farklılığa sebep olmamıştır. Benzer şekilde, Mazidi ve ark.²⁷⁸ yaptığı meta analizde, TNF- α konsantrasyonları üzerinde D vitamini takviyesinin etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur. Bu sonuç, D vitamini uygulamasının TNF- α ile birlikte hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar genlerin ekspresyonunun azalmasına sebep olarak net anti-inflamatuvar etki gösterememesinden kaynaklanmış olabilir.²⁷⁹ Çalışmalar arasındaki fark, TNF- α 'nın izole edildiği farklı bölge örneklerinden de (tükürük, periapikal cerrahi sonrası periapikal lezyon, çekilmiş dişin PDL'si) kaynaklı olabilir.^{111, 120, 275, 279} Ayrıca, çalışmaların çoğunda genel sağlıklı popülasyondan ziyade klinik popülasyonların incelenmesi de bu heterojenliği arttırmaktadır. Bununla birlikte, örneklem büyüklüğü, zayıf araştırma tasarımı ve kısa takip süresi çalışmalar arasında farklı sonuçlara neden olmuş olabilir.²⁷⁸ Bu çalışmada, TNF- α kan serumundan izole edilmiştir. Mevcut çalışmaya sistemik olarak sağlıklı bireylerin dahil edilmiş olması TNF- α değerlerinin stabilitesini açıklayabilir.

Yaş ile endodontik tedavi başarısı arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bu iki parametre arasında bir ilişki olmadığını belirtirken,²⁸⁰⁻²⁸³ Imura ve ark.²⁸⁴ çalışmalarında yaşın endodontik tedavi başarısını etkilediğini ve 50-59 yaş grubu arasında başarı oranının karşılaştırdıkları diğer bütün gruplara göre daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Ørstavik ve ark.²⁸⁵ benzer şekilde yaşın tedavi başarısını etkilediğini ortaya koymuşlardır. D vitamini seviyeleri ile periodontitis arasındaki ilişkiyi araştıran bir vaka kontrol çalışmasında yaş, D vitamini düzeyi ve periodontitis durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir.¹⁵ Erken implant başarısızlığı ile düşük D vitamini seviyesi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir retrospektif çalışmada, <40, 40-60 ve >60 yaş ile başarısızlık oranı arasında anlamlı

bir ilişki bulunmamıştır.²⁴⁵ Mevcut çalışmaya 18-60 yaş grubu arasındaki bireyler dahil edilmiştir. Yaşlanmaya bağlı olarak gerçekleşen aterosklerotik durumlar sonucu kök kanallarında apikal bölgeye ulaşımında güçlük çekilebilmesi ve yaşlılarda sistemik hastalık insidansının artması nedeniyle üst sınır 60 yaş olarak belirlenmiştir.^{286, 287}

Çalışmanın bulgularında, her iki yaş grubunda da lezyon alanlarının başlangıç seviyesine göre anlamlı bir şekilde küçüldüğü ve endodontik tedavinin her yaş grubunda başarılı sonuç verdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte 18-30 yaş arası bireylerin pre-op lezyon alan boyutlarının 30-60 yaş arası bireylere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ancak, 3-6-9-12. ay kontrollerinde 2 grup arasında lezyon alanı açısından anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür. FA ölçümlerinde ise, 3. ay sonunda 18-30 yaş arası bireylerde FB iç değeri 30-60 yaş arası bireylere kıyasla anlamlı miktarda daha yüksek tespit edilmiştir. 6-9-12. ay kontrollerinde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, 18-30 yaş arası bireylerde 30-60 yaş arasındaki bireylere kıyasla 0-3 ay aralığında lezyon alanının daha hızlı küçüldüğü ve kemik trabeküllerinde FB'nin daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Bunun sebebi, periapikal lezyon iyileşmesinin ilk 3 ayında, 18-30 yaş arası genç yetişkinlerde, 30-60 yaş arası yetişkinlere kıyasla kemik şekillenmesinin (modeling) daha hızlı olması olabilir.^{288, 289}

Sistemik hastalıkların (diyabet, kemik metabolizması hastalıkları, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı, pıhtılaşma bozuklukları) iyileşme mekanizmaları üzerine olan etkilerinin endodontik tedavi başarısını olumsuz etkilediği bilinmektedir.²⁹⁰⁻²⁹² Diyabet hastalarında periapikal lezyon görülme insidansının diyabetik olmayanlara kıyasla arttığı ifade edilmiştir.²⁹³ Ayrıca periapikal lezyonun FA kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada, diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla FB değerlerinin daha düşük olduğu bulunmuştur.²⁹⁴ Sigara kullanımının immün sistem cevabını, yara iyileşmesini ve pro-inflamatuar mediyatörleri etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{5, 295} 9257 kök dolgulu dişin dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında, sigara içme alışkanlıklarının endodontik tedavi başarısızlık riskini arttırdığı ve sigara içmeyenlere kıyasla içenlerde periapikal lezyon görülme olasılığının 1.16 kat arttığı ifade edilmiştir.⁵ Bu nedenle bu çalışmada, kemik ve iyileşme metabolizmasına etki edebilecek sistemik rahatsızlığı bulunan ve sigara kullanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Bununla birlikte, üreme çağındaki

kadınlarda östrojen hormonunun kemik metabolizmasına olan etkileri, hamilelik ve uzun süreli emzirme durumunda kemik mineral yoğunluğunun azalması ve perimenapozal dönemde östrojenin azalması sonucu kemik yoğunluğunda hızlı düşüşlerin meydana gelmesi nedeniyle çalışmaya sadece erkek hastalar dahil edilmiştir.^{296, 297, 298}

Periapikal lezyonun önceki boyutu endodontik tedavi prognozu güçlü bir şekilde ilişkilidir.²⁹⁹ Çeşitli çalışmalarda 5 mm den büyük lezyonlarda, daha küçük lezyonlara kıyasla daha düşük başarı oranı olduğu belirtilmiştir.^{300, 301} Hoskinson ve ark.³⁰² çalışmalarına göre, lezyon çapındaki her 1 mm'lik artış, başarı şansını yaklaşık % 18'lik bir oranda düşürmektedir. Enstrom ve ark.³⁰³ 192 endodontik tedavi vakasını 4-5 yıl boyunca takip etmişler ve başarısızlık oranlarını 5 mm'den daha büyük radyolüseni varlığında %50, 5 mm'den küçük lezyon görülen vakalarda %24,9, lezyon saptanmayan vakalarda ise %11,8 olarak bulmuşlardır. Çalışkan ve Şen,³⁰⁴ kanal tedavilerini 2-5 yıl süre ile değerlendirdikleri çalışmalarında, lezyon çapı 5 mm'den küçük olan dişlerde % 10,5; 5 mm'den büyük olan dişlerde ise % 26,9 başarısızlık oranı saptandığını bildirmişlerdir. Büyük ve başarı şansı düşük olan lezyonlarda serum 25(OH)D vitamini seviyesinin endodontik tedavi başarısı üzerine olası olumlu etkisini saptamak için, bu çalışmaya 5 mm'den daha büyük çapta lezyona sahip dişler dahil edilmiştir. Bununla birlikte, önceden yapılan iatrojenik hataların veya intra-operatif komplikasyonların çalışma sonuçlarını etkilememesi adına, apikal periodontitis saptanan primer KKT endikasyonu konulan dişler çalışmamıza dahil edilmiştir. Tedavi öncesinde var olan akut semptomların başarıyı etkilemediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi,^{305, 306} pre-op dönemde semptomatik olan dişlerin tedavi başarısının asemptomatik olanlara göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur.^{305, 307} Semptom varlığının çalışma başarısına etki edebilecek muhtemel etkilerinden dolayı sadece pre-op asemptomatik dişler mevcut çalışmaya dahil edilmiştir.

Literatürde yapılan birçok çalışmada tek veya çok seansta tamamlanan kanal tedavileri arasında periapikal iyileşmenin benzer olması,^{211, 212, 249} azaltılmış randevu sayısı, iatrojenik hata olasılığının daha az olması, geçici restorasyondan bakteriyel sızıntı ihtimalinin olmaması ve fonksiyonun daha kısa sürede kazanılması nedeniyle çalışmamızda kanal tedavileri tek seansta tamamlanmıştır.³⁰⁸

Endodontik tedavi yapılan dişlerde apikal periodontitis sıklığı periapikal, panoramik ve CBCT’de sırasıyla %35,3, %17,6 ve %63,3 oranında saptanmıştır.¹⁸⁶ Periapikal radyografiler, hassasiyet ve özgünlüğü yüksek olan CBCT’ye göre endodontik tedavi başarı oranını %30 daha olumlu yansıtabilmektedir.³⁰⁹ Anatomik yapıların superpozisyonları ve geometrik distorsiyonlar, panoramik ve periapikal görüntüleme tekniklerinin limitasyonlarıdır.³¹⁰ CBCT, 3D değerlendirme özelliği sayesinde, 2D görüntüleme tekniklerine kıyasla lezyonları daha erken evrelerde tespit edebilir, lokalizasyonlarını, yaygınlıklarını daha üstün bir şekilde belirleyebilir ve daha karmaşık endodontik problemlerin teşhisinde yardımcı olabilir.^{311, 312} Ancak geleneksel radyografilere göre, daha yüksek radyasyon dozu, uzun tarama süresi ve maliyeti sebebiyle şu an için rutin endodontik tedavilerde intra-oral periapikal röntgenler önerilirken; bu görüntünün yetersiz olduğu durumlarda CBCT önerilmektedir.¹⁸⁰ Amerikan Endodonti Birliği (American Association of Endodontists-AAE), yalnızca düşük doz konvansiyonel radyografi veya alternatif görüntüleme yöntemleri ile yeterli yanıt alınamadığında CBCT’nin kullanılmasını önermektedir.³¹³ Liang ve ark.³¹⁴ endodontik tedavi sonrası periapikal radyografi ve CBCT’yi karşılaştırdıkları çalışmalarında, CBCT ile tedavi sonrası oluşan lezyonların saptanma oranının daha yüksek olduğunu belirtirken, lezyon yokluğu ya da lezyon küçülme oranlarının her iki teknik için benzer olduğunu ifade etmişlerdir.

Magat ve ark.³¹⁵ FA için CBCT’in daha düşük görüntü çözünürlüğü ve daha yüksek radyasyon dozuna sahip olması nedeniyle trabeküler kemik kalitesinin değerlendirilmesi için 2D görüntüleme tekniklerinin kullanımı önermişlerdir. Literatürde, periapikal radyografilerde alveolar kemik ve periapikal alanları inceleyen çalışmalar mevcuttur.³¹⁶ Endodontik tedavi sırasında kolay uygulanabilirlik, düşük radyasyon dozu, rutin uygulanabilme gibi avantajları sebebiyle periapikal radyografiler kullanılmıştır.³¹¹ Bununla birlikte, mümkün olan en iyi periapikal radyografilerin paralel kon tekniği ile elde edilebileceği gösterilmiştir.³¹⁷ Radyolojik görüntü bozulmalarını en aza indirebilmek, görüntüleme yönteminin tanısallığını artırmak ve yüksek düzeyde tekrarlanabilirlik elde edebilmek için şimdiki çalışmada da periapikal radyografiler paralel kon tekniği ile alınmıştır.³¹⁸

Periapikal lezyonlu dişlerde, 6. ayda vakaların yarısında iyileşme (tam iyileşme) belirtilerinin görüldüğü ve 12. ayda vakaların %88’inde tam iyileşmenin

gözlemlendiği belirtilmiştir.¹⁸⁰ Seltzer ve ark.³¹⁹ radyolüsensi tespit edilen dişlerde iyileşmenin radyografik olarak ilk 6 ayın sonunda gözlendiğini ve 6 aylık kontrolün yeterli olduğunu bildirmiştir. Buna karşın, Weiger ve ark.³²⁰ periapikal lezyonlu dişleri değerlendirdikleri çalışmalarında, %94 oranında tamamen iyileşme için 4 yıl takibi önermişlerdir. Çeşitli çalışmalarda, periapikal iyileşmenin 1. yıl sonunda en üst seviyeye ulaşması nedeniyle daha uzun takip sürelerinin gerekmediği savunulmuştur.^{212, 321, 322} ESE, kontrollerin belirli aralıklarla en az 1 yıl süre ile yapılması gerektiğini bildirmiştir. Eğer lezyon boyutları değişmemişse veya biraz küçülmüşse kesin olmayan iyileşme mevcuttur ki, bu durumda lezyon iyileşene kadar ya da en az 4 yıl süre ile periyodik takiplerin yapılması gerekmektedir.¹⁷⁰ Her ne kadar takip süresinin artması ile tamamlanmış iyileşme oranının yükseleceği³²³ ve periapikal lezyonlu dişlerde iyileşmenin birkaç yıl takip gerektireceği bildirilse de,^{184, 324} çalışmalarda anlamlı değişiklikleri gözlemek için 1 yıllık bir sürenin yeterli olacağı ifade edilmiştir.^{325, 326} Klinik çalışmalarda maliyet, hastaların çalışmayı bırakma durumu ve COVID-19 salgınının klinik çalışma için zorluk teşkil etmesi nedeniyle bu çalışmada takip süresi 12 ay olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın prospektif olması, randomizasyon ve kontrol grubunun kullanılması çalışma tasarımıdaki güçlü yönlerdir. Klinik araştırmaların sınırlaması, pek çok faktörün endodontik tedavinin başarısını etkileyebilmesidir. Bu sebeple çalışma protokolünün standardizasyonu oldukça önemlidir.³¹⁰ Çalışmamızda tüm vakalar standart materyaller ile standart bir endodontik tedavi protokolü kullanılarak deneyimli klinisyen tarafından tedavi edilmiş ve iyileşme takibi standart yöntemlerle yapılmıştır. Diş grubu, periapikal radyografi tekniği (paralel teknik), pozlama ayarları, ROI boyutu ve lokalizasyonları tüm bireylerde aynı tutularak tutarlılık korunmuştur. Kullanılan D vitamini türü (kolekalsiferol-D₃) ve dozlama protokolleri homojen olarak belirlenmiştir. Ayrıca, inflamatuvar yanıtı ve kemik metabolizmasını etkileyen ilaç ve/veya takviye kullanan bireyler, sigara ve/veya alkol alışkanlığı olan bireyler ve sistemik hastalığı olan bireyler çalışmamızda hariç tutularak yanlılığın sınırlandırılması amaçlanmıştır.

Ancak bazı limitasyonlar da mevcuttur. Bunlardan bir tanesi, periradiküler değişikliklerin 2D görüntüleme tekniği ile tespit edilmiş olmasıdır. Periapikal radyografiler ile lezyonun bukkal ve lingual bölgesinde kalan reziduel kemik miktarı

saptanamamaktadır.³²⁷ Fakat, periapikal radyografi, apikal periodontitisin radyolojik tespiti için kabul edilen standart referanstır ve 3D görüntülemenin kullanımında bazı sınırlamalar mevcuttur. AAE, CBCT görüntüleme kullanımının çelişen periapikal patolojilerin teşhisi, karmaşık kök kanallarının değerlendirilmesi veya endodontik tedavi komplikasyonları gibi durumlarla sınırlı olması gerektiğini bildirilmiştir.³¹³ Ek olarak, CBCT'in potansiyel faydası, radyasyon maruziyet seviyelerinden daha yüksek olmalıdır. Bu nedenle herhangi bir semptom veya komplikasyon olmaksızın kanal tedavisinin takibinde rutin kullanımı sınırlıdır. Bunun yerine periapikal radyografi, ilgilenilen alanın kapsamlı değerlendirmesine izin verdiği ve daha az iyonize radyasyon maruziyeti sebebiyle rutin olarak kullanılmaktadır.³¹³

D vitamini yağda çözünür bir vitamindir ve yağ dokusunda tutulmaktadır. Bu yüzden, bir diğer limitasyon D vitamini düzeylerini ve vücut kompozisyonunu potansiyel olarak etkileyebilecek beslenme alışkanlıkları, güneş ışığına maruziyet miktarı ve fiziksel aktivitenin belirlenmemesidir.³²⁸

D vitamini seviyesinin büyük endodontik lezyonlu dişlerin tedavisindeki klinik ve radyografik sonuçlara katkısının prospektif olarak belirlenmesi bu vakaların klinik yönetimi için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, sonuç değerlendirmesi için daha büyük örneklem boyutlarına sahip, histoloji destekli, 3D hacimsel olarak değerlendirilmiş uzun vadeli ve iyi yürütülmüş randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu, çalışmaların sonuçları arasında daha iyi karşılaştırmalara izin verecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz çalışma ile D vitamini replasmanının periapikal lezyon iyileşmesi üzerine olan etkileri ilk kez incelenmiştir. Elde edilen veriler ışığında:

Optimum D vitamini seviyesinin (30-50 ng/mL) endodontik tedavi başarısı üzerine olumlu etkisi olduğu fikri desteklenmiştir. D vitamininin periapikal lezyon iyileşmesi üzerindeki bu rolü ve D vitamini eksikliğinin dünya çapındaki yüksek prevalansı göz önüne alındığında, endodontik tedavi başarısının artırılması amacıyla serum 25(OH)D seviyesinin değerlendirilip, uygun dozajlarda D vitamini metabolitlerinin destek alınması önerilebilir.

Bunun yanı sıra, D vitamini replasmanının endodontik tedavi başarısına olan etkilerini daha iyi aydınlatmak için 3D görüntüleme tekniklerin kullanıldığı, uzun takip süreli, moleküler düzeyde analizler ile kemik dokusu cevabının ve farklı inflamatuvar markırların olası rollerinin incelendiği, klinik ve histolojik parametrelerle desteklenen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKÇA

1. Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2019, 77: 173-180.
2. Agrawal V. Calcium hydroxide: A miracle munition. *Indian J Dent Res Rev*, 2011, 1: 16-18.
3. Gomes BPFdA, Herrera DR. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Brazilian oral research*, 2018, 32.
4. Nair PR, Sjögren U, Figdor D, Sundqvist G. Persistent periapical radiolucencies of root-filled human teeth, failed endodontic treatments, and periapical scars. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1999, 87: 617-627.
5. Cabanillas-Balsera D, Segura-Egea JJ, Bermudo-Fuenmayor M, Martín-González J, Jiménez-Sánchez MC, Areal-Quecuty V, Sánchez-Domínguez B, Montero-Mirallés P, Velasco-Ortega E. Smoking and Radiolucent Periapical Lesions in Root Filled Teeth: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9: 3506.
6. Friedman S, Mor C. The success of endodontic therapy-healing and functionality. *J Calif Dent Assoc*, 2004, 32: 493-503.
7. Wong R. Conventional endodontic failure and retreatment. *Dental Clinics*, 2004, 48: 265-289.
8. Alaçam, T., Endodonti. İstanbul, 2012, Özyurt Matbaacılık
9. Zhang P, Zhang Y, Liu Q, Zhang Y, Ji Y, Xu X. 1, 25 (OH) 2D3 supports the osteogenic differentiation of hPDLSCs under inflammatory conditions through inhibiting PLAP-1 expression transcriptionally. *International Immunopharmacology*, 2020, 78: 105998.
10. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition*, 2003, 89: 552-572.
11. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2012, 3: 118-126.
12. Khalsa S. *Vitamin D Revolution*. Baskı. Hay House, Inc, 2009.
13. Uwitonze AM, Murererehe J, Ineza MC, Harelimana EI, Nsabimana U, Uwambaye P, Gatarayiha A, Haq A, Razzaque MS. Effects of vitamin D status on oral health. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2018, 175: 190-194.
14. 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.
15. Alzahrani AAH, Alharbi RA, Alzahrani MSA, Sindi MA, Shamlan G, Alzahrani FA, Albanghali MA, Sindi AAA. Association between periodontitis and

vitamin D status: A case-control study. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2021, 28: 4016-4021.

16. 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.

17. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at 'old'vitamin D. *The Journal of endocrinology*, 2008, 198: 261.

18. 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.

19. Bailleul-Forestier I, Davideau J, Papagerakis P, Noble I, Nessmann C, Peuchmaur M, Berdal A. Immunolocalization of vitamin D receptor and calbindin-D28k in human tooth germ. *Pediatric research*, 1996, 39: 636-642.

20. Schroth RJ, Levi JA, Sellers EA, Friel J, Kliewer E, Moffatt ME. Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case-control study. *BMC pediatrics*, 2013, 13: 1-8.

21. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes JJ. Vitamin D deficiency and oral health: a comprehensive review. *Nutrients*, 2020, 12: 1471.

22. Baysal A. D Vitamini ve Sağlığımız. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 1995, 24: 7-12.

23. Nair P, Sjögren U, Sundqvist G. Cholesterol crystals as an etiological factor in non-resolving chronic inflammation: an experimental study in guinea pigs. *European Journal of Oral Sciences*, 1998, 106: 644-650.

24. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry*, 2003, 88: 296-307.

25. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKey reports*, 2014, 3.

26. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*, 2017, 9: 328.

27. AKKOYUN H, Bayramoğlu M, Suat E, Çelebi F. D vitamini ve metabolizma için önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2014, 9.

28. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2003, 46: 224-241.

29. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, 10. Basım, Hacettepe Taş, Ankara, 2002.

30. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 2014, 21: 319-329.

31. Jorge AJL, Cordeiro JR, Rosa MLG, Bianchi DBC. Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2018, 31: 422-432.

32. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 87: 1080S-1086S.

33. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA Journal*, 2015, 13: 4101.
34. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology E-book*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2015.
35. DRI. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Dietary Reference Intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. 2005.
36. Dong B, Zhou Y, Wang W, Scott J, Kim K, Sun Z, Guo Q, Lu Y, Gonzales NM, Wu H. Vitamin D receptor activation in liver macrophages ameliorates hepatic inflammation, steatosis, and insulin resistance in mice. *Hepatology*, 2020, 71: 1559-1574.
37. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013, 5: 111-148.
38. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Molecular and cellular endocrinology*, 2010, 321: 103-111.
39. Marcotorchino J, Tourniaire F, Landrier J-F. Vitamin D, adipose tissue, and obesity. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 2013, 15: 123-128.
40. Baran D. D Vitamini Metabolizması. *Çocuk Ve Ergenlerde*: 65.
41. Makishima M, Yamada S. Targeting the vitamin D receptor: advances in drug discovery. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2005, 15: 1133-1145.
42. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357: 266-281.
43. Wongvibulsin S, Vazirani S, Li Z, Heber D. Vitamin D-Beyond Bones: Its Relationship to Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Journal of Nutritional Therapeutics*, 2014, 3: 133-141.
44. 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.
45. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dobrzańska A, Franek E, Helwich E. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland—recommendations of the polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update. *Frontiers in endocrinology*, 2018, 9: 246.
46. Peterson CA. Vitamin D deficiency and childhood obesity: interactions, implications, and recommendations. *Nutrition and Dietary Supplements*, 2015, 7: 29-39.
47. Özkan B, Döneray H. vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011, 54: 99-119.
48. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 2014, 20: 71-74.

49. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of nutrition*, 2005, 135: 2739S-2748S.
50. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, Gröbler MR, März W, Pandis M. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocrine connections*, 2019, 8: R27-R43.
51. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, DeLuca HF, Jones G, Munns CF, Bilezikian JP. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British journal of clinical pharmacology*, 2018, 84: 2194-2207.
52. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Rizzoli R, Sempos CT, Bilezikian JP. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2019, 104: 234-240.
53. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 2018, 32: 669-684.
54. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, Stepan J, Fuleihan GE-H, Bouillon R. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European journal of endocrinology*, 2019, 180: P23-P54.
55. 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.
56. Judge J, Birge S, Gloth 3rd F, Heaney R, Hollis B, Kenny A, Kiel D, Saliba D, Schneider D, Vieth R. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62: 147-152.
57. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan G-H, Josse R, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis international*, 2010, 21: 1151-1154.
58. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international*, 2014, 25: 2359-2381.
59. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006, 92: 26-32.
60. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics*, 2016, 85: 83-106.
61. Chang S-W, Lee H-C. Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*, 2019, 60: 237-244.

62. Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. Steroid hormone vitamin D: Implications for cardiovascular disease. *Circulation research*, 2018, 122: 1576-1585.
63. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2017, 18: 153-165.
64. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2014, 144: 138-145.
65. Anand N, Chandrasekaran S, Rajput NS. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2013, 17: 302.
66. 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.
67. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. 1998, 67: 1108-1110.
68. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 1988, 67: 373-378.
69. Ulutaş Ö, Aydın Z, Uzun S, Karadağ S, Oğullar S, Kiriş A, Şumnu A, Tatli E, Gürsu Ru, Öztürk S. Kronik böbrek hastalarında ve diyaliz hastalarında 25 (OH) vitamin D. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2012, 21: 211-216.
70. Lu Z, Chen T, Kline L, Markestad T, Pettifor J, Ladizesky M, Mautalen C, Holick M. Photosynthesis of previtamin D3 in cities around the world. *Biologic effects of light*, 1992: 13-15.
71. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutrition journal*, 2010, 9: 1-13.
72. de Jongh RT, van Schoor NM, Lips P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. *Molecular and cellular endocrinology*, 2017, 453: 144-150.
73. Richard A, Rohrmann S, Quack Lötscher KC. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland. *Nutrients*, 2017, 9.
74. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1994, 60: 619-630.
75. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: a forgotten hormone important for health. *Public health reviews*, 2010, 32: 267-283.
76. Çağlar İpek P. Konyada yaşayan 20-65 yaş arasındaki kadınların geleneksel yaşam tarzları ve beslenme alışkanlıklarının serum D vitamini düzeylerine etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.

77. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2007, 85: 860-868.
78. Çimen MBY, Çimen ÖB. Obezite ve D vitamini. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2016, 9: 102-112.
79. Ayas ZÖ, Öcal RÖ, Bölük A. A Rare Cause of Paresthesia: Hypophosphatemia. *Meandros Medical and Dental Journal*, 2019, 20: 171.
80. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. Vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi*, 2008, 6: 23-31.
81. Hossein-nezhad A, Holick MF In *Vitamin D for health: a global perspective*, Mayo clinic proceedings, (editör).^(editörler). Elsevier: 2013; 720-755.
82. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95: 1357-1364.
83. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 713-716.
84. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Molecular and cellular endocrinology*, 2017, 453: 36-45.
85. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1999, 69: 842-856.
86. Holick MF. Evolution, biologic functions, and recommended dietary allowances for vitamin D. İçinde: *Vitamin D*, Springer, 1999: 1-16.
87. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povoroznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2018, 175: 125-135.
88. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D and the skeleton. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 2018, 3: 68-73.
89. Kondo T, Kitazawa R, Maeda S, Kitazawa S. 1 α , 25 dihydroxyvitamin D3 rapidly regulates the mouse osteoprotegerin gene through dual pathways. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2004, 19: 1411-1419.
90. Erben RG, Bromm S, Stangassinger M. Therapeutic efficacy of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and calcium in osteopenic ovariectomized rats: evidence for a direct anabolic effect of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 on bone. *Endocrinology*, 1998, 139: 4319-4328.
91. Hou Y-C, Wu C-C, Liao M-T, Shyu J-F, Hung C-F, Yen T-H, Lu C-L, Lu K-C. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 484: 179-191.
92. Pols H, van Leeuwen J. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. *Current pharmaceutical design*, 2004, 10: 2535-2555.

93. 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.
94. Bouillon R. Vitamin D: Photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Endocrinology*, 2001.
95. Jeon S-M, Shin E. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & molecular medicine*, 2018, 50: 1-14.
96. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgraduate medical journal*, 2010, 86: 18-25.
97. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*, 2008, 93: 512-517.
98. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, Fischer JE, Grammer TB, Böhm BO, März W. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes care*, 2012, 35: 1158-1164.
99. Separham A, Sohrabi B, Pourafkari L, Sepasi N, Ghaffari S, Aslanabadi N, Nader ND. Vitamin D is a predictor of ST segment resolution and infarct size following thrombolysis in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2017, 45: 324-332.
100. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2009, 94: 26-34.
101. 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.
102. Kidir M. D vitamininin immün sistem, deri ve kanser ile ilişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2013, 20: 158-161.
103. Ponsonby A-L, McMichael A, Van Der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*, 2002, 181: 71-78.
104. Penna G, Adorini L. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *The Journal of Immunology*, 2000, 164: 2405-2411.
105. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cellular immunology*, 2005, 233: 115-124.
106. Beutler B, Greenwald D, Hulmes J, Chang M, Pan Y-C, Mathison J, Ulevitch R, Cerami A. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature*, 1985, 316: 552-554.
107. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nature reviews immunology*, 2003, 3: 745-756.

108. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S-i, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology*, 2010, 49: 1215-1228.
109. Bartold PM, Marshall R, Haynes D. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *Journal of periodontology*, 2005, 76: 2066-2074.
110. Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A. Tumor necrosis factor- α induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275: 4858-4864.
111. Eivazi M, Falahi N, Eivazi N, Eivazi MA, Raygani AV, Rezaei F. The effect of scaling and root planning on salivary TNF- α and IL-1 α concentrations in patients with chronic periodontitis. *The open dentistry journal*, 2017, 11: 573.
112. Weitzmann MN. Bone and the immune system. *Bone Toxicology*, 2017: 363-398.
113. Zhao B. Intrinsic restriction of TNF-mediated inflammatory osteoclastogenesis and bone resorption. *Frontiers in endocrinology*, 2020, 11: 583561.
114. Zhao B. TNF and bone remodeling. *Current osteoporosis reports*, 2017, 15: 126-134.
115. Saldaña L, Vallés G, Bensiamar F, Mancebo FJ, García-Rey E, Vilaboa N. Paracrine interactions between mesenchymal stem cells and macrophages are regulated by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Scientific reports*, 2017, 7: 1-15.
116. Zhou W, Yuan G, Wang Q. Vitamin D attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response in endothelial cells through inhibition of PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 74: 412-417.
117. Gatera VA, Lesmana R, Musfiroh I, Judistiani RTD, Setiabudiawan B, Abdulah R. Vitamin D Inhibits Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammation in A549 Cells by Downregulating Inflammatory Cytokines. *Medical Science Monitor Basic Research*, 2021, 27: e931481-931481.
118. Kim D-H, Meza CA, Clarke H, Kim J-S, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*, 2020, 12: 575.
119. Brekalo Pršo I, Kocjan W, Šimic H, Brumini G, Pezelj-Ribaric S, Borcic J, Ferreri S, Miletic Karlovic I. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 in human periapical lesions. *Mediators of inflammation*, 2007, 2007.
120. Dessaune Neto N, Porpino MTM, Antunes HdS, Rodrigues RCV, Perez AR, Pires FR, Siqueira Jr JF, Armada L. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. *Journal of Applied Oral Science*, 2018, 26.
121. Aydın M. Endodontik immünoloji. *Ed Alaçam T. Endodonti. Bölüm*, 14.
122. 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.

123. Oates T, Graves D, Cochran D. Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF- α antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 2002, 29: 137-143.
124. 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.
125. Afacan B, Öztürk VÖ, Paşalı Ç, Bozkurt E, Köse T, Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontology*, 2019, 90: 788-797.
126. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 2003, 74: 391-401.
127. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of clinical periodontology*, 2011, 38: 60-84.
128. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral diseases*, 2004, 10: 311-318.
129. Eken BF. D Vitamini Reseptörü ve D Vitamini Bağlayıcı Protein Gen Polimorfizmlerinin (rs2228570, rs1544410, rs7041 ve rs4588)'in Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi. Marmara Üniversitesi (Turkey), 2018.
130. Wójcik D, Krzewska A, Szalewski L, Pietryka-Michałowska E, Szalewska M, Krzewski S, Pels E, Beń-Skowronek I. Dental caries and vitamin D3 in children with growth hormone deficiency: A STROBE compliant study. *Medicine*, 2018, 97.
131. Akinkugbe AA, Moreno O, Brickhouse TH. Serum cotinine, vitamin D exposure levels and dental caries experience in US adolescents. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2019, 47: 185-192.
132. Lipworth L, Rossi M, McLaughlin J, Negri E, Talamini R, Levi F, Franceschi S, La Vecchia C. Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. *Annals of oncology*, 2009, 20: 1576-1581.
133. Anand A, Singh S, Sonkar AA, Husain N, Singh KR, Singh S, Kushwaha JK. Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Contemporary Oncology*, 2017, 21: 145.
134. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2008, 106: 389-391.
135. Hargreaves KM. *Cohen's pathways of the pulp*. Baskı. Elsevier, 2016.
136. Nair PR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2004, 15: 348-381.
137. MÖLLER ÅJ, Fabricius L, Dahlen G, ÖHMAN AE, Heyden G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *European Journal of Oral Sciences*, 1981, 89: 475-484.

138. Nair PR. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. *Journal of Endodontics*, 1987, 13: 29-39.
139. Nair PR, Pajarola G, Schroeder HE. Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1996, 81: 93-102.
140. Simon JH. Incidence of periapical cysts in relation to the root canal. *Journal of Endodontics*, 1980, 6: 845-848.
141. Yilmaz Z, Görduysus Ö. Endodontik tedavilerin kalitesi ile periapikal durum arasındaki ilişkinin periapikal indeks skorlama (PAI) yönetimi ile değerlendirilmesi. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg.(Clinical Dentistry and Research)*, 2007, 31: 96-104.
142. Stashenko P. The role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Dental Traumatology*, 1990, 6: 89-96.
143. Bergenholtz G. Pathogenic mechanisms in pulpal disease. *Journal of Endodontics*, 1990, 16: 98-101.
144. Waltimo T, Sen B, Meurman JH, Ørstavik D, Haapasalo M. Yeasts in apical periodontitis. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2003, 14: 128-137.
145. Khan AA, Hargreaves KM. Dental Pain. *The Puzzle of Orofacial Pain*, 2007, 15: 75-90.
146. Hargreaves K. Berman LH Cohen's Pathways of the Pulp. *Mosby: Elsevier Health Sciences*, 2015.
147. Ingle JI, Bakland LK, Baumgartner JC. Ingle's endodontics 6th ed. *United States of America: BC Decker*, 2008: 342-345.
148. Jung I-Y, Choi B-k, Kum K-Y, Roh B-D, Lee S-J, Lee C-Y, Park D-S. Molecular epidemiology and association of putative pathogens in root canal infection. *Journal of Endodontics*, 2000, 26: 599-604.
149. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, 124: 783-801.
150. Bergenholtz G, Hörsted-Bindslev P, Reit C. *Textbook of endodontology*. Baskı. John Wiley & Sons, 2013.
151. Stashenko P, Teles R, d'Souza R. Periapical inflammatory responses and their modulation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1998, 9: 498-521.
152. Haapasalo M, Udnæs T, Endal U. Persistent, recurrent, and acquired infection of the root canal system post-treatment. *Endodontic topics*, 2003, 6: 29-56.
153. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory response mechanisms of the dentine-pulp complex and the periapical tissues. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22: 1480.
154. Chandler N, Chellappa D. Lubrication during root canal treatment. *Australian Endodontic Journal*, 2019, 45: 106-110.
155. Padmaja K, Shah A, Malpani S, Kakkar M, Thakkar R. Retreatment in endodontics: a review. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 2015, 3: 205.

156. Şahinkesen G, Merkezi GDHB. Endodontide" retreatment. *Gülhane TD*, 2006, 48: 59-61.
157. Olcay K, Ataoglu H, Belli S. Evaluation of related factors in the failure of endodontically treated teeth: a cross-sectional study. *Journal of Endodontics*, 2018, 44: 38-45.
158. Torabinejad M, White SN. Endodontic treatment options after unsuccessful initial root canal treatment: Alternatives to single-tooth implants. *The Journal of the American Dental Association*, 2016, 147: 214-220.
159. Friedman S, Mor C. The success of endodontic therapy-healing and functionality. *CDA J*, 2004, 32: 493-503.
160. Lin LM, Rosenberg PA, Lin J. Do procedural errors cause endodontic treatment failure? *The Journal of the American Dental Association*, 2005, 136: 187-193.
161. Orstavik D. *Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis*. Baskı. John Wiley & Sons, 2020.
162. Matsumoto M, Goto T. Lateral force distribution in partial denture design. *Journal of dental research*, 1970, 49: 359-364.
163. Nair PR, Sjögren U, Krey G, Kahnberg K-E, Sundqvist G. Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study. *Journal of Endodontics*, 1990, 16: 580-588.
164. Fabricius L, Dahlén G, Sundqvist G, Happonen RP, Möller ÅJ. Influence of residual bacteria on periapical tissue healing after chemomechanical treatment and root filling of experimentally infected monkey teeth. *European Journal of Oral Sciences*, 2006, 114: 278-285.
165. Rôças IN, Siqueira Jr JF, Santos KR. Association of *Enterococcus faecalis* with different forms of periradicular diseases. *Journal of Endodontics*, 2004, 30: 315-320.
166. Ricucci D, Siqueira Jr JF. Recurrent apical periodontitis and late endodontic treatment failure related to coronal leakage: a case report. *Journal of Endodontics*, 2011, 37: 1171-1175.
167. Ray H, Trope M. Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root filling and the coronal restoration. *International endodontic journal*, 1995, 28: 12-18.
168. Ricucci D, Siqueira Jr JF. Apical actinomycosis as a continuum of intraradicular and extraradicular infection: case report and critical review on its involvement with treatment failure. *Journal of Endodontics*, 2008, 34: 1124-1129.
169. Tabassum S, Khan FR. Failure of endodontic treatment: The usual suspects. *European journal of dentistry*, 2016, 10: 144-147.
170. Endodontology ESo. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *International endodontic journal*, 2006, 39: 921-930.
171. Bergenholtz G. Assessment of treatment failure in endodontic therapy. *Journal of oral rehabilitation*, 2016, 43: 753-758.

172. Berman LH, Hargreaves KM. *Cohen's pathways of the pulp-e-book*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2020.
173. Ng YL, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature–part 1. Effects of study characteristics on probability of success. *International endodontic journal*, 2007, 40: 921-939.
174. Antony DP, Thomas T, Nivedhitha M. Two-dimensional periapical, panoramic radiography versus three-dimensional cone-beam computed tomography in the detection of periapical lesion after endodontic treatment: A systematic review. *Cureus*, 2020, 12.
175. White SC, Pharoah MJ. *Oral radiology-E-Book: Principles and interpretation*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2014.
176. Razmus TF. Caries, periodontal disease, and periapical changes. *Dental Clinics of North America*, 1994, 38: 13-31.
177. KOFOĞLU S. Endodontal-Periodontal İlişki. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 6: 261-270.
178. Chapman MN, Nadgir RN, Akman AS, Saito N, Sekiya K, Kaneda T, Sakai O. Periapical lucency around the tooth: radiologic evaluation and differential diagnosis. *Radiographics*, 2013, 33: E15-E32.
179. Mupparapu M, Shi KJ, Ko E. Differential diagnosis of periapical radiopacities and radiolucencies. *Dental Clinics*, 2020, 64: 163-189.
180. Karamifar K, Tondari A, Saghiri MA. Endodontic periapical lesion: An overview on the etiology, diagnosis and current treatment Modalities. *European Endodontic Journal*, 2020, 5: 54.
181. Prince CN, Annapurna CS, Sivaraj S, Ali I. Ultrasound imaging in the diagnosis of periapical lesions. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 2012, 4: S369.
182. Ridao-Sacie C, Segura-Egea J, Fernández-Palacín A, Bullón-Fernández P, Ríos-Santos J. Radiological assessment of periapical status using the periapical index: comparison of periapical radiography and digital panoramic radiography. *International endodontic journal*, 2007, 40: 433-440.
183. Chugal NM, Clive JM, Spångberg LS. A prognostic model for assessment of the outcome of endodontic treatment: effect of biologic and diagnostic variables. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2001, 91: 342-352.
184. Strindberg LZ. The dependence of the results of pulp therapy on certain factors-an analytical study based on radiographic and clinical follow-up examination. *Acta Odontol Scand*, 1956, 14: 1-175.
185. Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Dental Traumatology*, 1986, 2: 20-34.

186. Estrela C, Bueno MR, Azevedo BC, Azevedo JR, Pécora JD. A new periapical index based on cone beam computed tomography. *Journal of Endodontics*, 2008, 34: 1325-1331.
187. Molven O, Halse A, Grung B. Observer strategy and the radiographic classification of healing after endodontic surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1987, 16: 432-439.
188. Kruse C, Spin-Neto R, Reibel J, Wenzel A, Kirkevang L-L. Diagnostic validity of periapical radiography and CBCT for assessing periapical lesions that persist after endodontic surgery. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2017, 46: 20170210.
189. Schloss T, Sonntag D, Kohli MR, Setzer FC. A comparison of 2-and 3-dimensional healing assessment after endodontic surgery using cone-beam computed tomographic volumes or periapical radiographs. *Journal of Endodontics*, 2017, 43: 1072-1079.
190. Eckerbom M, Magnusson T. Evaluation of technical quality of endodontic treatment–reliability of intraoral radiographs. *Dental Traumatology*, 1997, 13: 259-264.
191. Venskutonis T, Plotino G, Tocci L, Gambarini G, Maminskas J, Juodzbalsys G. Periapical and endodontic status scale based on periapical bone lesions and endodontic treatment quality evaluation using cone-beam computed tomography. *Journal of Endodontics*, 2015, 41: 190-196.
192. Dhamija R, Tewari S, Sangwan P, Duhan J, Mittal S. Impact of platelet-rich plasma in the healing of through-and-through periapical lesions using 2-dimensional and 3-dimensional evaluation: a randomized controlled trial. *Journal of Endodontics*, 2020, 46: 1167-1184.
193. Ramis-Alario A, Tarazona-Álvarez B, Peñarrocha-Diago M, Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D. Is periapical surgery follow-up with only two-dimensional radiographs reliable? A retrospective cohort type sensitivity study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2021, 26: e711.
194. van der Borden WG, Wang X, Wu M-K, Shemesh H. Area and 3-dimensional volumetric changes of periapical lesions after root canal treatments. *Journal of Endodontics*, 2013, 39: 1245-1249.
195. Carvalho F, Gonçalves M, Guerreiro-Tanomaru J, Tanomaru-Filho M. Evaluation of periapical changes following endodontic therapy: digital subtraction technique compared with computerized morphometric analysis. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2009, 38: 438-444.
196. Sánchez I, Uzcátegui G. Fractals in dentistry. *Journal of dentistry*, 2011, 39: 273-292.
197. Fazzalari N, Parkinson I. Fractal properties of subchondral cancellous bone in severe osteoarthritis of the hip. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1997, 12: 632-640.
198. Heo M-S, Park K-S, Lee S-S, Choi S-C, Koak J-Y, Heo S-J, Han C-H, Kim J-D. Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2002, 94: 763-767.

199. Chen S-K, Oviir T, Lin C-H, Leu L-J, Cho B-H, Hollender L. Digital imaging analysis with mathematical morphology and fractal dimension for evaluation of periapical lesions following endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2005, 100: 467-472.
200. Kurşun-Çakmak EŞ, Bayrak S. Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2018, 126: 184-191.
201. Hayek E, Aoun G, Geha H, Nasseh I. Image-based Bone Density Classification Using Fractal Dimensions and Histological Analysis of Implant Recipient Site. *Acta Informatica Medica*, 2020, 28: 272.
202. Tolga Suer B, Yaman Z, Buyuksarac B. Correlation of Fractal Dimension Values with Implant Insertion Torque and Resonance Frequency Values at Implant Recipient Sites. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 2016, 31.
203. Law AN, Bollen A-M, Chen S-K. Detecting osteoporosis using dental radiographs: a comparison of four methods. *The Journal of the American Dental Association*, 1996, 127: 1734-1742.
204. Fernandes MA, Ribeiro Rosa EA, Johann ACBR, Grégio AMT, Trevilatto PC, Azevedo-Alanis LR. Applicability of fractal dimension analysis in dental radiographs for the evaluation of renal osteodystrophy. *Fractals*, 2016, 24: 1650010.
205. Ruttimann UE, Webber RL, Hazelrig JB. Fractal dimension from radiographs of peridental alveolar bone: a possible diagnostic indicator of osteoporosis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1992, 74: 98-110.
206. Fristad I, Molven O, Halse A. Nonsurgically retreated root filled teeth—radiographic findings after 20–27 years. *International endodontic journal*, 2004, 37: 12-18.
207. Peters L, Wesselink P. Periapical healing of endodontically treated teeth in one and two visits obturated in the presence or absence of detectable microorganisms. *International endodontic journal*, 2002, 35: 660-667.
208. Waltimo T, Trope M, Haapasalo M, Ørstavik D. Clinical efficacy of treatment procedures in endodontic infection control and one year follow-up of periapical healing. *Journal of Endodontics*, 2005, 31: 863-866.
209. Oliet S. Single-visit endodontics: a clinical study. *Journal of Endodontics*, 1983, 9: 147-152.
210. Dorasani G, Madhusudhana K, Chinni SK. Clinical and radiographic evaluation of single-visit and multi-visit endodontic treatment of teeth with periapical pathology: An in vivo study. *Journal of Conservative Dentistry*, 2013, 16: 484.
211. Trope M, Delano EO, Ørstavik D. Endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: single vs. multivisit treatment. *Journal of Endodontics*, 1999, 25: 345-350.
212. Penesis VA, Fitzgerald PI, Fayad MI, Wenckus CS, BeGole EA, Johnson BR. Outcome of one-visit and two-visit endodontic treatment of necrotic teeth with apical

periodontitis: a randomized controlled trial with one-year evaluation. *Journal of Endodontics*, 2008, 34: 251-257.

213. Nicholls E. Assessment of the periapical status of pulpless teeth. *Br Dent J*, 1963, 114: 453-459.

214. Seltzer S, Bender I, Smith J, Freedman I, Nazimov H. Endodontic failures—an analysis based on clinical, roentgenographic, and histologic findings: part I. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1967, 23: 500-516.

215. Doetsch A, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcified tissue international*, 2004, 75: 183-188.

216. DeJong H, Broadbent H, Schmidt U. A systematic review of dropout from treatment in outpatients with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 2012, 45: 635-647.

217. Bruwer B, Sorsdahl K, Harrison J, Stein DJ, Williams D, Seedat S. Barriers to mental health care and predictors of treatment dropout in the South African Stress and Health Study. *Psychiatric Services*, 2011, 62: 774-781.

218. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International journal of oral science*, 2020, 12: 1-6.

219. Sözen T. Metabolik kemik hastalıkları. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2013, 20: 13.

220. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1999, 88: 628-635.

221. Ramis-Alario A, Tarazona-Alvarez B, Cervera-Ballester J, Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Comparison of diagnostic accuracy between periapical and panoramic radiographs and cone beam computed tomography in measuring the periapical area of teeth scheduled for periapical surgery. A cross-sectional study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2019, 11: e732.

222. Altman DG. Practical statistics for medical research Chapman and Hall. London and New York, 1991.

223. Holland R, Gomes JE, Cintra LTA, Queiroz ÍOdA, Estrela C. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *Journal of Applied Oral Science*, 2017, 25: 465-476.

224. Cintra LTA, Samuel R, Facundo A, Prieto A, Sumida DH, Bomfim S, Souza J, Dezan-Júnior E, Gomes-Filho J. Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or H b A 1c levels in normal and diabetic rats. *International endodontic journal*, 2014, 47: 228-237.

225. Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Martín-González J, Cintra LT. Impact of systemic health on treatment outcomes in endodontics. *International endodontic journal*, 2022.

226. Hujoel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*, 2013, 71: 88-97.
227. 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: 1-12.
228. Grimm M, Cetindis M, Biegner T, Lehman M, Munz A, Teriete P, Reinert S. Serum vitamin D levels of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and expression of vitamin D receptor in oral precancerous lesions and OSCC. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2015, 20: e188.
229. Kawakami M, Takano-Yamamoto T. Local injection of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. *Journal of bone and mineral metabolism*, 2004, 22: 541-546.
230. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1988, 94: 278-284.
231. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1, 25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2004, 125: 607-614.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. Abdel-khalek RR, Aly HM, Omar SS, El-Adawy MM. Effect of different doses of vitamin D3 supplementation on mandibular bone in rats. *Alexandria Dental Journal*, 2020, 45: 32-37.
236. Pekkolay Z, Kiliç F, Tuzcu Şa, Tuzcu Ak. Hipervitaminoz D Nadiren Hiperkalsemi Yapar: Subklinik İntoksikasyon. *Konuralp Medical Journal*, 2018, 10: 165-167.
237. Belgeleri SB. D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi rehberi. *TC Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü STED 2005; 14*, 2005, 5.
238. Abreu OJ, Tatakis DN, Elias-Boneta AR, López Del Valle L, Hernandez R, Pousa MS, Palacios C. Low vitamin D status strongly associated with periodontitis in Puerto Rican adults. *BMC oral health*, 2016, 16: 1-5.

239. Bhargava A, Rastogi P, Lal N, Singhal R, Khatoon S, Mahdi AA. Relationship between Vitamin D and chronic periodontitis. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 2019, 9: 177-179.
240. Laky M, Bertl K, Haririan H, Andrukhov O, Seemann R, Volf I, Assinger A, Gruber R, Moritz A, Rausch-Fan X. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with periodontal disease. *Clinical oral investigations*, 2017, 21: 1553-1558.
241. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, Šinkūnaitė E, Daugėlaitė G. The relationship between vitamin D and periodontal pathology. *Medicina*, 2018, 54: 45.
242. Dvorak G, Fögl A, Watzek G, Tangl S, Pokorny P, Gruber R. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clinical oral implants research*, 2012, 23: 1308-1313.
243. Kelly J, Lin A, Wang CJ, Park S, Nishimura I. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry*, 2009, 18: 473-478.
244. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Romanos GE. Efficacy of vitamin D3 supplementation on osseointegration of implants. *Implant dentistry*, 2016, 25: 281-287.
245. Mangano FG, Oskoue SG, Paz A, Mangano N, Mangano C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 2018, 12: 174.
246. Bhandage S, Harish Kumar A, Nayana R. Evaluation of Correlation between Vitamin D Levels and Implant Stability in Indian Population: A Prospective Study in Bangalore. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 2021: 1-7.
247. 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) 2D is associated with chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 2015, 50: 274-280.
248. Weiger R, Rosendahl R, Löst C. Influence of calcium hydroxide intracanal dressings on the prognosis of teeth with endodontically induced periapical lesions. *International endodontic journal*, 2000, 33: 219-226.
249. Molander A, Warfvinge J, Reit C, Kvist T. Clinical and radiographic evaluation of one-and two-visit endodontic treatment of asymptomatic necrotic teeth with apical periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of Endodontics*, 2007, 33: 1145-1148.
250. Huang C, Chen J, Chang Y, Jeng J, Chen C. A fractal dimensional approach to successful evaluation of apical healing. *International endodontic journal*, 2013, 46: 523-529.
251. Kruse C, Spin-Neto R, Reibel J, Wenzel A, Kirkevang LL. Diagnostic validity of periapical radiography and CBCT for assessing periapical lesions that persist after endodontic surgery. *Dentomaxillofac Radiol*, 2017, 46: 20170210.
252. Demiralp KÖ, Kurşun-Çakmak EŞ, Bayrak S, Akbulut N, Atakan C, Orhan K. Trabecular structure designation using fractal analysis technique on panoramic

radiographs of patients with bisphosphonate intake: a preliminary study. *Oral Radiology*, 2019, 35: 23-28.

253. Apolinário AC, Sindeaux R, de Souza Figueiredo PT, Guimarães AT, Acevedo AC, Castro LC, de Paula AP, de Paula LM, de Melo NS, Leite AF. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2016, 45: 20150400.

254. Updike SX, Nowzari H. Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. *Journal of periodontal research*, 2008, 43: 658-664.

255. Tosun S, Karataslioglu E, Tulgar MM, Derindag G. Fractal analysis and periapical index evaluation of multivisit nonsurgical endodontic retreatment: A retrospective study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2022, 133: 245-251.

256. Göller Bulut D, Bayrak S, Uyeturk U, Ankarali H. Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *The British journal of radiology*, 2018, 91: 20180442.

257. Coşgunarslan A, Canger EM, Soydan Çabuk D. Proton pump inhibitors and mandibular bone quality: A preliminary study. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2021, 50: 20200505.

258. Aricioglu B, Gunacar DN, Kosar T, Sanal Cikman A, Pertek Hatipoglu F, Maras E. Assessment of bone quality of apical periodontitis treated with MTA plug and regenerative endodontic techniques. *Australian Endodontic Journal*, 2022.

259. Bollen A, Taguchi A, Hujoel P, Hollender L. Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2001, 30: 270-275.

260. Southard TE, Southard KA, Jakobsen JR, Hillis SL, Najim CA. Fractal dimension in radiographic analysis of alveolar process bone. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1996, 82: 569-576.

261. Korkmaz Mz, Altin A, Günaçar Dn, Köse Te. Comparison of trabecular bone structure in individuals with healthy periodontium and Stage III/IV, grade C periodontitis by fractal analysis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2022.

262. Hedin M, Polhagen L. Follow-up study of periradicular bone condensation. *European Journal of Oral Sciences*, 1971, 79: 436-440.

263. Jingushi S, Iwaki A, Higuchi O, Azuma Y, Ohta T, Shida J-I, Izumi T, Ikenoue T, Sugioka Y, Iwamoto Y. Serum 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 accumulates into the fracture callus during rat femoral fracture healing. *Endocrinology*, 1998, 139: 1467-1473.

264. Geraets WG, van der Stelt PF, Netelenbos CJ, Elders PJ. A new method for automatic recognition of the radiographic trabecular pattern. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1990, 5: 227-233.

265. Yu Y-Y, Chen H, Lin C-H, Chen C-M, Oviir T, Chen S-K, Hollender L. Fractal dimension analysis of periapical reactive bone in response to root canal treatment. *Oral*

Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2009, 107: 283-288.

266. Topaloğlu U, Ketani Ma, Saruhan Bg. Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2017, 10: 62-71.

267. Sculean A, Stavropoulos A, Bosshardt DD. Self-regenerative capacity of intra-oral bone defects. *Journal of clinical periodontology*, 2019, 46: 70-81.

268. Davideau J, Papagerakis P, Hotton D, Lezot F, Berdal A. In situ investigation of vitamin D receptor, alkaline phosphatase, and osteocalcin gene expression in oro-facial mineralized tissues. *Endocrinology*, 1996, 137: 3577-3585.

269. Davideau J, Lezot F, Kato S, Bailleul-Forestier I, Berdal A. Dental alveolar bone defects related to vitamin D and calcium status. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004, 89: 615-618.

270. Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, Noguchi T, Shen W-R, Qi J, Nara Y, Pramusita A, Kinjo R, Mizoguchi I. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21: 5169.

271. Kim J, Lee K-S, Kim J-H, Lee D-K, Park M, Choi S, Park W, Kim S, Choi YK, Hwang JY. Aspirin prevents TNF- α -induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF- κ B-dependent miR-155/eNOS pathway: role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 104: 185-198.

272. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*, 2019, 29: e2032.

273. Biriken D, Yazıhan N. The Role of Vitamin D3 on the Immune Responses of Monocytes. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 2021, 55: 406-414.

274. Qi G, Yu K, Feng Y, Zhang Y, Shao Q, Yu M, Wang Y, Ren L, Zhu D, Yang G. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 promotes early osteogenic differentiation of PDLSCs and a 12-year follow-up case of early-onset vitamin D deficiency periodontitis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2021, 208: 105805.

275. Danin J, Linder L, Lundqvist G, Wretling B. Cytokines in periradicular lesions: the effect of linezolid treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2003, 96: 492-498.

276. Gazivoda D, Dzopalic T, Bozic B, Tatomirovic Z, Brkic Z, Colic M. Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture. *Journal of oral pathology & medicine*, 2009, 38: 605-611.

277. Costantini E, Sinjari B, Piscopo F, Porreca A, Reale M, Caputi S, Murmura G. Evaluation of salivary cytokines and vitamin D levels in periodontopathic patients. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21: 2669.

278. Mazidi M, Rezaie P, Vatanparast H. Impact of vitamin D supplementation on C-reactive protein; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC nutrition*, 2018, 4: 1-11.

279. Behm C, Blufstein A, Gahn J, Kubin B, Nemec M, Moritz A, Rausch-Fan X, Andrukhov O. 1, 25 (OH) 2D3 Differently Affects Immunomodulatory Activities of

Mesenchymal Stem Cells Depending on the Presence of TNF- α , IL-1 β and IFN- γ . *Journal of clinical medicine*, 2019, 8: 2211.

280. Farzaneh M, Abitbol S, Friedman S. Treatment outcome in endodontics: the Toronto study. Phases I and II: Orthograde retreatment. *Journal of Endodontics*, 2004, 30: 627-633.

281. Field J, Gutmann J, Solomon E, Rakusin H. A clinical radiographic retrospective assessment of the success rate of single-visit root canal treatment. *International endodontic journal*, 2004, 37: 70-82.

282. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: part 1: periapical health. *International endodontic journal*, 2011, 44: 583-609.

283. Hoskinson SE, Ng Y-L, Hoskinson AE, Moles DR, Gulabivala K. A retrospective comparison of outcome of root canal treatment using two different protocols. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2002, 93: 705-715.

284. Imura N, Pinheiro ET, Gomes BP, Zaia AA, Ferraz CC, Souza-Filho FJ. The outcome of endodontic treatment: a retrospective study of 2000 cases performed by a specialist. *Journal of Endodontics*, 2007, 33: 1278-1282.

285. Ørstavik D, Qvist V, Stoltze K. A multivariate analysis of the outcome of endodontic treatment. *European Journal of Oral Sciences*, 2004, 112: 224-230.

286. Imura N, Kato A, Hata GI, Uemura M, Toda T, Weine F. A comparison of the relative efficacies of four hand and rotary instrumentation techniques during endodontic retreatment. *International endodontic journal*, 2000, 33: 361-366.

287. Kirtiloğlu T, Sakallioğlu U, Keskiner İ, Açıkgöz G. Periodontoioji Kliniğinde Gingivitis Ve Periodontitis Hastalarında Sistemik Hastalıkların Görülme Sıklığı. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2002, 3.

288. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontology 2000*, 2015, 68: 122-134.

289. İnsal B, Pişkin İ. Kemik Dokusunun Fizyolojisi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 2017, 28: 28-32.

290. Gallacher S, Thomson G, Fraser W, Fisher B, Gemmell C, MacCuish A. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabetic medicine*, 1995, 12: 916-920.

291. Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Segura-Sampedro JJ, Torres-Lagares D, López-López J, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root canal treatments in liver transplant candidates. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2013, 18: e773.

292. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International endodontic journal*, 2015, 48: 933-951.

293. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of clinical investigation*, 2007, 117: 175-184.

294. Uğur Aydın Z, Ocak M, Bayrak S, Göller Bulut D, Orhan K. The effect of type 2 diabetes mellitus on changes in the fractal dimension of periapical lesion in teeth after root canal treatment: a fractal analysis study. *International endodontic journal*, 2021, 54: 181-189.
295. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors—tobacco smoking. *Journal of clinical periodontology*, 2005, 32: 180-195.
296. Milovanovic JR, Milovanovic OZ, Tomic Lucic A, Djokovic J, Cvetkovic T, Zivanovic S, Barjaktarevic A, Pantovic S, Radovanovic M, Dimitrijevic A. The significant role of dietary intake of vitamin D in non-menopausal women health. *Women & Health*, 2021, 61: 420-430.
297. Fujita-Yamashita M, Yamamoto K, Honda H, Hanayama Y, Tokumasu K, Nakano Y, Hasegawa K, Hagiya H, Obika M, Ogawa H. Gender-Dependent Characteristics of Serum 1, 25-Dihydroxyvitamin D/25-Hydroxyvitamin D Ratio for the Assessment of Bone Metabolism. *Cureus*, 2021, 13.
298. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Kremer R, Hanley DA, Boyd SK. Adverse effects of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density are greater in females than males. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2020, 35: 2404-2414.
299. Ramis-Alario A, Tarazona-Alvarez B, Cervera-Ballester J, Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Comparison of diagnostic accuracy between periapical and panoramic radiographs and cone beam computed tomography in measuring the periapical area of teeth scheduled for periapical surgery. A cross-sectional study. *J Clin Exp Dent*, 2019, 11: e732-e738.
300. Peñarrocha M, Martí E, García B, Gay C. Relationship of periapical lesion radiologic size, apical resection, and retrograde filling with the prognosis of periapical surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 65: 1526-1529.
301. von Arx T, Peñarrocha M, Jensen S. Prognostic factors in apical surgery with root-end filling: a meta-analysis. *J Endod*, 2010, 36: 957-973.
302. Hoskinson SE, Ng YL, Hoskinson AE, Moles DR, Gulabivala K. A retrospective comparison of outcome of root canal treatment using two different protocols. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002, 93: 705-715.
303. Engström B, Lundberg M. The correlation between positive culture and the prognosis of root canal therapy after pulpectomy. *Odontol Revy*, 1965, 16: 193-203.
304. Çalışkan MK, Sen BH. Endodontic treatment of teeth with apical periodontitis using calcium hydroxide: a long-term study. *Endod Dent Traumatol*, 1996, 12: 215-221.
305. Pekruhn RB. The incidence of failure following single-visit endodontic therapy. *Journal of Endodontics*, 1986, 12: 68-72.
306. Allen RK, Newton CW, Brown Jr CE. A statistical analysis of surgical and nonsurgical endodontic retreatment cases. *Journal of Endodontics*, 1989, 15: 261-266.
307. Friedman S, Löst C, Zarrabian M, Trope M. Evaluation of success and failure after endodontic therapy using a glass ionomer cement sealer. *Journal of Endodontics*, 1995, 21: 384-390.

308. Wong AW, Zhang C, Chu C-h. A systematic review of nonsurgical single-visit versus multiple-visit endodontic treatment. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 2014, 6: 45.
309. Eliyas S, Briggs P, Harris I, Newton J, Gallagher J. Development of quality measurement instruments for root canal treatment. *International endodontic journal*, 2017, 50: 652-666.
310. Patel S, Wilson R, Dawood A, Mannocci F. The detection of periapical pathosis using periapical radiography and cone beam computed tomography–Part 1: pre-operative status. *International endodontic journal*, 2012, 45: 702-710.
311. Patel S, Durack C, Abella F, Shemesh H, Roig M, Lemberg K. Cone beam computed tomography in endodontics—a review. *International endodontic journal*, 2015, 48: 3-15.
312. Venskutonis T, Plotino G, Juodzbals G, Mickevičienė L. The importance of cone-beam computed tomography in the management of endodontic problems: a review of the literature. *Journal of Endodontics*, 2014, 40: 1895-1901.
313. Scarfe Wc. Use of cone-beam computed tomography in endodontics Joint Position Statement of the American Association of Endodontists and the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 2011, 111: 234-237.
314. Liang Y-H, Jiang L-M, Jiang L, Chen X-B, Liu Y-Y, Tian F-C, Bao X-D, Gao X-J, Versluis M, Wu M-K. Radiographic healing after a root canal treatment performed in single-rooted teeth with and without ultrasonic activation of the irrigant: a randomized controlled trial. *Journal of Endodontics*, 2013, 39: 1218-1225.
315. Magat G, Ozcan Sener S. Evaluation of trabecular pattern of mandible using fractal dimension, bone area fraction, and gray scale value: comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiography. *Oral Radiology*, 2019, 35: 35-42.
316. Otis LL, Hong JS, Tuncay OC. Bone structure effect on root resorption. *Orthod Craniofac Res*, 2004, 7: 165-177.
317. Forsberg J, Halse A. Radiographic simulation of a periapical lesion comparing the paralleling and the bisecting-angle techniques. *International endodontic journal*, 1994, 27: 133-138.
318. Estrela C, Bueno MR, Leles CR, Azevedo B, Azevedo JR. Accuracy of cone beam computed tomography and panoramic and periapical radiography for detection of apical periodontitis. *Journal of Endodontics*, 2008, 34: 273-279.
319. Seltzer S, Bender IB, Turkenkopf S. Factors Affecting Successful Repair After Root Canal Therapy. *J Am Dent Assoc*, 1963, 67: 651-662.
320. Weiger R, Rosendahl R, Löst C. Influence of calcium hydroxide intracanal dressings on the prognosis of teeth with endodontically induced periapical lesions. *Int Endod J*, 2000, 33: 219-226.
321. Molander A, Warfvinge J, Reit C, Kvist T. Clinical and radiographic evaluation of one- and two-visit endodontic treatment of asymptomatic necrotic teeth with apical periodontitis: a randomized clinical trial. *J Endod*, 2007, 33: 1145-1148.

322. Waltimo T, Trope M, Haapasalo M, Ørstavik D. Clinical efficacy of treatment procedures in endodontic infection control and one year follow-up of periapical healing. *J Endod*, 2005, 31: 863-866.
323. Peters LB, Wesselink PR. Periapical healing of endodontically treated teeth in one and two visits obturated in the presence or absence of detectable microorganisms. *Int Endod J*, 2002, 35: 660-667.
324. Bystrom A, Happonen RP, Sjogren U, Sundqvist G. Healing of periapical lesions of pulpless teeth after endodontic treatment with controlled asepsis. *Endod Dent Traumatol*, 1987, 3: 58-63.
325. Ørstavik D. Time-course and risk analyses of the development and healing of chronic apical periodontitis in man. *Int Endod J*, 1996, 29: 150-155.
326. Huuonen S, Lenander-Lumikari M, Sigurdsson A, Ørstavik D. Healing of apical periodontitis after endodontic treatment: a comparison between a silicone-based and a zinc oxide-eugenol-based sealer. *Int Endod J*, 2003, 36: 296-301.
327. Nair PN. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J*, 2006, 39: 249-281.
328. Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Front Physiol*, 2014, 5: 228.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vitamin D Takviyesinin Apikal Lezyon İyileşme Hızı Üzerindeki Etkisinin Araştırılması : Prospektif, Randomize Klinik Çalışma	
ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI	Investigation Of The Effect Of Vitamin D Supplementation On Apical Lesion Healing Rate : Prospective, Randomized Clinical Trial	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	01	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Banu ARICIOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endodonti			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Dr. Öğr. Üyesi Banu ARICIOĞLU			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☒		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle yapılacak çalışmalar					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Ünvanı /Adı /Soyadı: Prof. Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE
İmza:

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

EK-1 (Devam). Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vitamin D Takviyesinin Apikal Lezyon İyileşme Hızı Üzerindeki Etkisinin Araştırılması : Prospektif, Randomize Klinik Çalışma
ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI	Investigation Of The Effect Of Vitamin D Supplementation On Apical Lesion Healing Rate : Prospective, Randomized Clinical Trial
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	01

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.02.2021	01	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.02.2021	01	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	18.02.2021	01	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Sponsor tarafından karşılanacaktır (BAP Koordinatörlüğü)			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/02	Tarih: 16.03.2021			
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 tam sayısının "oy çokluğu" 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:	Prof. Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE

Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE (Başkan)	Fizyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Nazife Begüm KARAN (Üye)	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Aykut ÖZTÜRK (Üye)	Tıbbi Farmakoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Uğur KOSTAKOĞLU (Üye)	Enfeksiyon Has ve Klinik Mik.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Yasin YILDIZ (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Has.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Gökhan ASLAN (Üye)	Göz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Hemşire Aynur YILMAZ (Üye)	Hemşirelik	RTEÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Adem KUVEL (Üye)	Hukuk	Rize Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yılmaz TOPCAN (Sivil Üye)	İktisat	Rize Müftülüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Ünvanı /Adı /Soyadı: Prof. Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE

İmza:

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

EK-2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurum Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.11.01-717676
Konu : Klinik Araştırma [21-AKD-91]

30.03.2022

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Banu ARICIOĞLU
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı
RİZE

- İlgi: a) 21.06.2021 tarihli ve E-85521274-000-971236 sayılı yazınız.
b) 30.06.2021 tarihli ve E-66175679-514.11.03-473386 sayılı yazı.
c) 02.12.2021 tarihli ve E-85521274-000-1284368 sayılı yazınız.
d) 09.12.2021 tarihli ve E-66175679-514.11.03-617078 sayılı yazı.
e) 31.01.2022 tarihli ve E-85521274-000-1408706 sayılı yazınız.
d) 21.02.2022 tarihli ve E-66175679-514.11.03-617078 sayılı yazı.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Vitamin D takviyesinin apikal lezyon iyileşme hızı üzerindeki etkisinin araştırılması: prospektif, randomize klinik çalışma
Koordinatör:	Dr. Öğr. Üyesi Banu ARICIOĞLU
Koordinatör Merkez:	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı'na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: Z1AxS3k0RG83M0FyRG83Q3NRS3k0

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>

Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr



EK-2 (Devam). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurum Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	22.10.2021	14
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	18.02.2021	01
Olgu Rapor Formu	15.12.2021	18
Bütçe	29.11.2021	-
Etik Kurul Kararı	21.12.2021	2021/08
	26.10.2021	2021/06
	16.03.2021	2021/02

İlgi (a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Zeliha BAYRAM
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı V.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: Z1AxS3k0RG83M0FyRG83Q3NRS3k0
Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>
Sığırtözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr



EK-3. Rize İl Sağlık Müdürlüğü Onayı



T.C.
RİZE VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü



Sayı : E-64247179-799
Konu : Araş.Gör.Edanur MARAŞ/Bilimsel
Araştırma İzni

MÜDÜRLÜK MAKAMINA

Araş.Gör.Edanur MARAŞ, kurumumuza bağlı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde "Vitamin D Takviyesinin Apikal Lezyon İyileşme Hızı Üzerindeki Etkisinin Araştırılması: Prospektif,Randomize Klinik Çalışma" konulu çalışmasını yapmak üzere tarafına izin verilmesini talep etmektedir.

Çalışma planı "Bilimsel Araştırma Başvuru İnceleme Komisyonu" tarafından incelenmiş olup,çalışma süresince değişikliğe gidilmeden;sunulan hizmeti aksatmayacak şekilde,hasta mahremiyeti ve bilgi güvenliği hususlarında güvenlik tedbirleri alınarak çalışmanın yürütülmesi, yapılacak çalışma sonucunun Bakanlığımız bilgisi dışında ilan edilmemesi ve çalışma sonucu ile ilgili tarafımıza bilgi verilmesi kaydıyla kurumumuza bağlı ilgili sağlık tesisinde 01/01/2022-01/10/2022 tarihleri arasında yapılması uygun görülmüştür.

Olurlarınıza arz ederim.

Fatih TURAN
Dest.Hiz.Bşk.Yrd.

Uygun görüşle arz ederim.

.../.../2021

Dr.Hakan GÖRGÜLÜ
Dest. Hizm. Başkanı

O L U R

.../.../2021

Dr.Mustafa TEPE
İl Sağlık Müdürü

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞTABIPLİĞİNE

Bilgilerinizi ve yazınız ile ekte gönderilen protokol metninin ilgili kişiye tebliği hususunda gereğini rica ederim.

EKLER:
Protokol (2 Sayfa)

Dr.Mustafa TEPE
İl Sağlık Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 32664e9-8aef-4078-b566-4eb44ef-9446 Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>
Paşakuyu Mahallesi Zübeyde Hanım Cad. Sağlık Kompleksi Kat:4 Rize/Merkez Bilgi için: Esra Nur ŞENTÜRK

Telefon: Faks No: 04642130364

e-Posta: esranur.senturk@saglik.gov.tr İnternet Adresi:
<http://www.rize.egitim@saglik.gov.tr>

Telefon No: (0 464) 213 03 57

EBE



EK-4. Power Analiz

Literatürde yer alan bilgilere göre D vitamini verilen grubun 3. ay ortalama değeri 0.621 ± 0.077 ve kontrol grubu ortalama değeri 0.564 ± 0.039 olarak alındığında %95 güven ($1-\alpha$), %95 test gücü ($1-\beta$), $d=0.919$ etki büyüklüğü ve tek yönlü bağımsız örnekler t testi power analizi sonucuna göre her bir grupta 27 olmak üzere toplamda en az 54 gözlem alınması gerekmektedir [1].

[1] Doetsch A, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcified tissue international*, 2004, 75: 183-188.

G*Power Protokolü

t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Tail(s) = One
Effect size d = 0.9193548
 α err prob = 0.05
Power ($1-\beta$ err prob) = 0.95
Allocation ratio N2/N1 = 1

Output: Noncentrality parameter δ = 3.3779252
Critical t = 1.6746892
Df = 52
Sample size group 1 = 27
Sample size group 2 = 27
Total sample size = 54

Actual power = 0.9543547

