

D Vitamini Reseptörü Rs1544410 Polimorfizminin Diş Çürüğü Oluşumuna Etkisi

Effect of Vitamin D Receptor rs1544410 Polymorphism on Tooth Decays

Başak Funda EKEN¹, Canan SERCAN², Hazal GEZMİŞ³, Özlem MOUFTİ CHOUSEN⁴, Deniz KIRAÇ³, Serap AKYÜZ⁴, Korkut ULUCAN^{1,2}

Öz

D vitamininin kas ve kemik gelişimindeki etkilerinden dolayı ağız ve diş sağlığı açısından önemli etkileri bulunmaktadır. Ağız hijyenini belirten en önemli ölççeklerden biri DMF-T (Çürük, kayıp, dolgululu dişler) indeksidir. Çalışmamızda D vitamini reseptörü (VDR) üzerinde bulunan rs1544410 polimorfizmi ile oral hijyen indeksi olan DMF-T arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda 11'i kız, 13'ü erkek, toplamda 24 sporcuda katılmıştır. Çalışmamıza gönüllü olarak katılan atletlerin DNA eldesi periferik kandan ticari kit kullanılarak elde edilmiştir. Sporcuların genotiplerinin belirlenmesi için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) metodu kullanılmıştır. Bireylerin diş çürük analizlerinin değerlendirilmesinde de DMF-T indeksinden yararlanılmıştır. rs1544410 polimorfizmi için elde edilen bulgulara göre çalışmaya katılan atletlerin AA, AG, GG genotipleri sırasıyla 8 (%33), 13 (%54), 3(%12) GG olarak bulunmuştur. Allelik dağılımlar incelendiğinde A alleli çalışma grubunda %60, G alleli %40 oranında bulunmuştur. rs1544410 polimorfizminde DMFT analizi ile genotipler karşılaştırıldığında AA genotipli bireylerde 0-1 arası 2 sporcu (%25), 2-4 arası 4 sporcu (%50), 5-10 arası 2 sporcu (%25) bulunurken, 10 ve üzeri değerde hiçbir sporcuya rastlanılmamıştır. AG genotipli bireylerde ise 0-1, 2-4, 5-10, 10 ve üzeri değerlere sahip birey sayıları ve yüzdeleri; sırasıyla; 3 (%23), 3(%23), 5 (%38), 2 (%16) şeklinde bulunmuştur. GG genotipli bireylerde DMFT indeksi 0-1 arası değere sahip olan 2 sporcu (%67), 2-4 arası

değere sahip olan 1 sporcuda (%33) tespit edilmiş olup, 5-10 ile 10 ve üzeri değere hiçbir bireylerde rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın, VDR geninin rs1544410 polimorfizmlerinin diş çürüğü oluşumuna etkisinin araştırılacağı diğer çalışmalara veri kaynağı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, polimorfizm, diş çürüğü, DMFT indeksi

Abstract

Due to the effects of vitamin D on muscle and bone development, there are significant effects on oral and dental health. One of the important markers of oral health is the index (DMF-T), which reports the number of caries, missing filled teeth. In our study, the relationship between rs1544410 polymorphism on D vitamini reseptör (VDR) and the number of teeth affected by caries and results was investigated. A total of 24 athletes, 11 girls and 13 boys, participated in the study. The DNA samples of the athletes were isolated from buccal cells by using a commercially available DNA isolation Kit. The real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) method was used to determine the genotypes of the athletes. The DMF-T index was used to identify individuals with caries, missing filled teeth. Respective number and percentages of AA, AG, GG genotypes were found as 8 (33%), 13 (54%) and 3 (12%) GG, for rs1544410 polymorphism. When allele distributions were examined, A allele was found to be as 60%, and G allele as 40%. When genotypes were compared with DMF-T, 2 athletes were (25%) between 0-1, 4 athletes (50%) between 2-4, 2 athletes (25%) were between 5-10, and none of the athletes had above 10 for the individuals with AA genotypes. For AG genotypes, the respective numbers and percentages of individuals with values 0-1, 2-4, 5-10, 10 and above are 3 (23%), 3 (23%), 5 (38%) and 2 (16%). For GG genotypes, the DMFT index was found in 2 athletes with a score of 0-1 (67%) and in 1 (33%) with a score of 2-4. None of the athletes with GG genotypes had 5-10 or 10 and above score for DMF-T. We suggest that this study may be an informative data for further studies to investigate the effect of rs1544410 polymorphisms on the formation of tooth decays.

Keywords: Vitamin D, polymorphism, tooth decay, DMF-T

Başak Funda Eken¹, Korkut Ulucan^{1,2} (✉)
Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Başbüyük Sağlık
Yerleşkesi, Başbüyük Yolu, 9/3, Maltepe, İstanbul, 34854, Türkiye
korkut.ulucan@marmara.edu.tr

¹Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik
AD., İstanbul, Türkiye

Canan Sercan²

²Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik AD., İstanbul, Türkiye.

Hazal Gezmiş³, Deniz Kırac³

³Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye

Özlem Moufti Chousen⁴, Serap Akyüz⁴

⁴Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, İstanbul,
Türkiye T: (0216) 421 1621

Submitted / Gönderilme: 16.03.2018 Accepted/Kabul: 05.04.2018

Giriş

İnsan Genom Projesi'nin sonuçlarının oral biyoloji ve tıp alanında kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, diş çürüğü ile ilişkili genomik bölgelerin tespiti için genom taraması gerçekleştirilerek düşük ve yüksek çürük yatkınlığıyla ilgili gen bölgeleri tespit edilmeye başlanmıştır. Diş çürüklerinin genetik temelleri monozigotik ve dizigotik ikizleri de kapsayan geniş popülasyon çalışmaları ile araştırılmıştır. Yapılan ilk önemli ve kapsamlı çalışma Bachrach ve Young (1) tarafından tek ve çift yumurta ikizleri üzerinde yapılmış ve normal popülasyona ve çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde çürük oluşum insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bireylerde enfeksiyöz bir hastalık olarak belirtilen, diş çürük oluşumuna yatkınlığına neden olduğu düşünülen bazı genetik faktörlerin varlığı ve diş çürüklerine neden olan mikroorganizmaların da birtakım genetik belirteçlere sahip olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörlerin çürük oluşumu üzerindeki etkisi günümüze kadar mine ve dentin mineralizasyonu, tükürük proteinleri, muhtemel gen bölgeleri incelenerek araştırılmıştır. Ayrıca çalışılan genler *HLA* genleri, *AMELX* geni, *CD14* geni, vitamin D reseptör (VDR) genleri ve tükürük bileşenlerini oluşturan genleri de içine almaktadır (2).

Diş, mine ve dentin yapısında mineraller ve vitaminlerin oldukça önemli bir yeri bulunmaktadır. D vitamini, bireylerin kemik ve kas gelişimini indükleyerek kemik ve kas büyümesini, bağırsak ve böbrekte kalsiyum ve fosforun emilimini sağlayarak vücutta mineral dengesinin korunmasını sağlayarak vücutta birçok mekanizmada direkt veya indirekt rol oynayan, yağda çözünen sterol yapılı bir moleküldür (3).

D vitamini hücre içindeki biyolojik fonksiyonunu reseptörüne bağlanarak gerçekleştirilmektedir. D vitamini reseptör geni (VDR) 12q13.11'de lokalizedir, 100 kb uzunluğunda ve üzerinde 100'den fazla polimorfizm tanımlanmıştır (4,5). D vitamini reseptör geni fonksiyonuna etki eden *FokI*, *BsmI*, *Apal* ve *TaqI* polimorfizmleri saptanmış ve belirlenen bu polimorfizmler ile çeşitli metabolik sorunlar, diş çürüğü ve periodontitis gibi oral sorunlar ile reseptör polimorfizmleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır (6).

VDR geninin 8. intronunda ve genin 3'-UTR bölgesine yakın bir lokasyonunda *BsmI* polimorfizmi (rs1544410) yer almaktadır (7). Bu polimorfizm A>G baz değişikliği sonucu oluşmaktadır. VDR *BsmI* polimorfizminde A allelinin mRNA aktivitesinin düşük olduğu belirtilmektedir (8). VDR geninin G alleli taşıyıcıları daha kısa formda olduklarından

dolayı transkripsiyonel aktiviteyi uyardığı düşünülmektedir (9). *BsmI* polimorfizmi mRNA stabilitesini düzenleyerek gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir (10).

Bu çalışmanın amacı ağız ve diş sağlığı açısından önemli olan D vitamini metabolizmasına etki eden D vitamini reseptör genindeki *BsmI* (rs1544410) polimorfizminin Türk atletlerdeki dağılımının incelenmesidir.

Materyal ve Metot

Atletler:

Çalışmamıza gönüllü olarak 11 kız ve 13 erkek olmak üzere 24 atlet katılmıştır. Çalışmamız ve çalışma protokolümüz, Helsinki Deklarasyonu-2 (2015) yönergelerine uygun olarak hazırlanmış ve Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onanmıştır. Çalışmaya gönüllü katılan sporculara, çalışma öncesi yapılan analizler ve çıktıları hakkında detaylı bilgi verilmiş, kendilerinden onam formu alınmıştır.

DNA Genotipleme:

DNA İzolasyonu:

Çalışmamıza gönüllü olarak katılan sporculardan 1 cc periferik kan eldesi sonrasında lökosit DNA'ları PureLink DNA izolasyon kiti (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) kullanıcı protokolleri izlenerek kullanılmış ve DNA izolasyonları tamamlanmıştır. Kısaca, 200 µL periferik kan üzerine 20 µL proteinaz K, 10µL RNAaz eklenerek vortekslendi. 2 dk oda sıcaklığında bekledikten sonra 200µL bağlanma tamponu eklendi ve karıştırılarak homojen hale getirildi. 55°C su banyosunda 10 dk inkübe edildikten sonra 200 µL etanol ilavesinden sonra 5 sn vortekslendi. Filtreli tübe alındı ve 10000g 'de 1 dk santrifüj edildi. Süpernatant kısmı atılarak pellet kısmı üzerine 500 µL yıkama tamponu eklendi ve 10000g'de 1,15 dk santrifüj edildi ve yine süpernatant kısmı alınarak üzerine 2. yıkama tamponu eklendi ve maksimum hızda 3 dk santrifüj edildi. 80 µL elüsyon tamponu eklenerek inkübe edildi ve maksimum hızda 1 dk santrifüj edildi. İlgili gen bölgelerinin analizlerinin tamamlanmasına kadar, elde edilen DNA örnekleri – 20° C de saklanmıştır.

VDR rs1544410 Genotipleme

BsmI (rs1544410) genotipleri izole edilen DNA materyalinden "7500 Fast Real-Time PCR System"

(Applied Biosystems) cihazı ile Taqman Genotyping Assays (Applied Biosystems Foster City, CA, USA) genotipleme kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Totalde 10uL olacak şekilde 5 µL master mix, 3,75µL H₂O, 0,25µL assay ve 1µL (10 ng) DNA kullanılarak genotipleme işlemi tamamlanmıştır.

DMFT Değerlendirilmesi

Çalışmamızda çürük değerlendirmesi DMFT indeksi ile tespit edilmiştir. DMF-T indeksi 0-1 arası iyi, 1-4 orta kabul edilebilir, 5-10 kötü, 10 ve üstü ise çok kötü şeklinde değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmamıza 11'i kız, 13'ü erkek olmak üzere toplam 24 atlet katılmıştır. VDR *BsmI* (rs1544410) polimorfizminin genotip ve allelik dağılımları ve DMFT indeksi sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir. *BsmI* (rs1544410) polimorfizmi için elde edilen bulgulara göre çalışmaya katılan atletlerin AA, AG, GG genotipleri sırasıyla 8 (%33), 13 (%54), 3 (%12) GG olarak analiz edilmiştir. Allelik dağılımlar incelendiğinde *BsmI*'in A alleli çalışma grubunda (%60), G alleli (%40) olarak bulunmuştur (Tablo1).

Tablo 1: Analiz edilen *BsmI* rs (1544410) polimorfizminin atletlerdeki dağılımı

	Branş		GENOTİP			ALLEL FREKANSI	
			AA	AG	GG	A	G
Kız (11)	Sprinter	Sayı	2	2	1	6	4
		Yüzde	%8	(%8)	(%4)	(%12,5)	(%8)
	Uzun mesafe	Sayı	-	5	1	5	7
		Yüzde	-	(%21)	(%4)	(%10)	(%15)
Erkek (13)	Sprinter	Sayı	3	6	1	12	8
		Yüzde	(%12,5)	(%25)	(%4)	(%25)	(%17)
	Uzun mesafe	Sayı	3	-	-	6	-
		Yüzde	(%12,5)	-	-	(%12,5)	-
Toplam		Sayı	8	13	3	29	19
		Yüzde	(%33)	(%54)	(%12)	(% 60)	(%40)

BsmI rs1544410 polimorfizminde DMFT analizi ile genotipler karşılaştırıldığında AA genotipli bireylerde 0-1 arası arası değere sahip olan 2 sporcu (%25) , 2-4 arası

değere sahip olan 4 sporcuda (%50), 5-10 arası değere sahip olan 2 sporcuda (%25) bulunurken, 10 ve üzeri değere hiçbir sporcuda rastlanılmamıştır. AG genotipli sporculara ise sırasıyla 0-1, 2-4, 5-10, 10 ve üzeri birey sayıları ve yüzdeleri; 3 (%23), 3(%23), 5 (%38), 2 (%16) şeklinde bulunmuştur. GG genotipli bireylerde DMFT indeksi 0-1 ve 2-4 arasında olan değerler sırasıyla 2 sporcu (%67) ve 1 bireyde (%33) tespit edilmiş olup 5-10 ve 10 ve üzeri değerlere bireylerde rastlanılmamıştır. Tablo 2'de genotip ve DMFT indeksi gösterilmiştir.

Tablo 2: rs1544410 genotipleri ve DMFT değerleri

<i>BsmI</i> rs1544410	DMFT İNDEKSİ							
	0-1		2-4		5-10		>10	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
AA	2	(%25)	4	(%50)	2	(%25)	-	-
AG	3	(%23)	3	(%23)	5	(%38)	2	(%16)
GG	2	(%67)	1	(%33)	-	-	-	-

Tartışma

D vitamininin sadece kemik mineral metabolizmasında değil vücudumuzdaki birçok metabolik süreçte görev olarak insan yaşamında önemli bir yerinin olduğu günümüze kadar yapılan çalışmalarla belirtilmiştir. D vitamini reseptör yapısında meydana polimorfizmler sonucunda diş çürüğü, periodontal hastalıklar gibi çeşitli ağız sağlığı sorunları ve çeşitli metabolik hastalıklar meydana gelmektedir. Ayrıca kemik metabolizmasının, monosit farklılaşması ve fagositozda rol oynayan D vitamini reseptörü ve *VDR* polimorfizmlerinin de periodontitise duyarlılık ile ilişki olabileceği öngörülmektedir.

Çalışma grubumuzda *BsmI* polimorfizmi incelendiğinde AG genotipinin ve A allelinin baskın olduğu gözlenmiştir. rs1544410 polimorfizminde AA genotipinde DMFT indeksi incelendiğinde çalışma kohortunda 0-1 arası değer 2 bireyde (%25) iyi düzeyde, 2-4 arası değer 4 bireyde (%50) orta derecede, 5-10 arası değer 2 bireyde (%25) kötü düzeyde olarak değerlendirilmektedir. DMFT değeri 10 ve üstü hiçbir bireyde gözlenmemiştir. AG genotipinde DMFT değerinin 0-1 arasında 3 bireyde (%23) iyi düzeyde, 2-4 arasında 3 bireyde (%23) orta derecede, 5-10 arasında 5 bireyde (%38) kötü düzeyde olduğu tespit edilmiş olup, 10 ve üstü değer ise 2 bireyde %16 oranında saptanmıştır. DMFT değeri %38 oranında görülmesi nedeniyle AG genotipine sahip olan bireylerin diş çürük oluşumuna daha yatkın olduğu sonucuna varılmıştır. GG genotipinde DMFT değeri 0-1 arası 2 bireyde (%67) iyi düzeyde, 2-4 arası 1

bireyde (%33) orta derecede tespit edilmiş olup, 5-10 ile 10 ve üstü değere hiçbir bireyde rastlanılmamıştır.

Sengün ve ark., (11) çalışmasında kemik ve dişlerin gelişiminde rol oynayan *VDR* genindeki *BsmI* ve *Apal* polimorfizmlerinin bireylerde diş çürüğü oluşumuna etkisini araştırmışlar ancak bu polimorfizmlerin diş çürüğü oluşumuna herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Wang ve ark., (12) Çin popülasyonunda 107 hasta ve 121 kontrol grubunda *VDR* genlerinin *BsmI*, *TaqI*, *Apal* ve *FokI* polimorfizmleri ile kronik periodontitis (CP) arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. *VDR* genindeki *BsmI*, *Apal* veya *FokI* polimorfizmleri her iki grup arasında değerlendirilmiş genotip dağılımında veya allel frekanslarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Ulucan ve ark., (7) D vitamini reseptörlerinden *FokI*, *BsmI*, *TaqI* polimorfizmleri ile dentinogenesis imperfekta tip II (DGI-II) arasındaki ilişkiyi bir Türk ailesinde araştırmışlardır. Çalışma sonucunda dentinogenesis imperfekta görülen anne ve kızlarında *BsmI* polimorfizminde GG, baba ve oğlunda aynı polimorfizm için AG genotipi görülürken, *TaqI* polimorfizminde etkilenen çocuklarda tt, ailenin geri kalan üyelerinde Tt, *FokI* polimorfizmi için ailenin tüm bireylerinde CC genotipi gözlenmiştir. Sonuç olarak *BsmI* polimorfizmindeki GG genotipinin DGI-II ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Kong ve ark., (13) 4-7 yaş arasında gelişme çağındaki olan 380 Çin’li çocuk (203 kız ve 177 erkek) üzerinde *BsmI* rs1544410 ve *FokI* rs2228570 polimorfizmleri ile diş çürüğü oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışma sonucunda %95 oranında AG frekansının olduğunu tespit etmişler ve *BsmI* polimorfizmi ile diş çürüğü oluşumunun ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ancak *FokI* polimorfizmi ile diş çürüğü arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada AG genotipinin yüksek oranda görülmesi bizim çalışmamız ile uygunluk göstermektedir. Çalışmada DMFT indeksi incelendiğinde ise yaş ortalaması 5.85 olan çocukların DMFT değeri 4.4 iken, yaş ortalaması 5.72 olan çocukların DMFT değeri 6.6 olarak saptanmıştır.

Genetik faktörlerin agresif periodontitis üzerinde güçlü bir etkisi olabileceğini ifade eden Li ve ark. (14) 51 Çinli agresif periodontitis ve 53 periodontal kontrol grubunda *VDR* geni *FokI*, *BsmI*, *Apal* ve *TaqI* polimorfizmlerinin yaygın agresif periodontitisle olan ilişkisini genotipik ve allelik frekansları ile karşılaştırmışlardır. *VDR FokI* rs 2228570 polimorfizminin CC genotip ve C alellerinin yüksek oranda görülmesi *FokI* polimorfizminin Çinli hastalarda yaygın

agresif periodontitis ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca *FokI* polimorfizminde C alelinin yüksek oranda olması yaygın agresif periodontitis geliştirme riskini arttırmaktadır. Ancak *VDR* geni *BsmI*, *Apal* ve *TaqI* polimorfizmleri ile iki grup arasında genotip veya allel frekansları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak diş çürük oluşumuna yatkınlık oluşturan genetik faktörlerin saptanması ve oral hijyenin artırılması yoluyla da sağlıklı yaşam kalitesine sahip bireylerin yetişmesinin mümkün olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca diş çürüklerinin oluşumunu engelleyen ya da diş çürüklerinin daha yüksek oranlarda oluşmasına neden olan genetik faktörlerin tanımlanması sayesinde hekimlerin daha etkili ve koruyucu tedaviler sunmalarına olanak sağlanacaktır.

Kaynaklar

1. Bachrach FH and Young M. A comparison of the degree of resemblance in dental characters shown in pairs of twins of identical and fraternal types. Br Dent J. 1927;48:1293 – 304
2. Ulucan K, Pul U, Akçay, T. Diş çürüklerinin oluşumuna moleküler yaklaşım. Journal of Cell and Molecular Biology. 2010; 8(2):35-39.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266-281
4. Taymans SE, Pack S, Pack E, Orban Z, Barsony J, Zhaung Z and Stratakis CA: The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen –q12by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping :Genetic and physical VDR map. J Bone Miner Res. 1999;14:1163-1166.
5. Norman AW. Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. Endocrinology .2006;147: 5542-5548.
6. Gunes S, Sumer P, Keles C, Kara N, Koprulu H, Bağcı H, and Bek Y. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. Indian J Med Res. 2008;127:58-64.
7. Ulucan K, Akyüz S, Özbay G, Pekiner FN, Güney AI. Evaluation of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (FokI, TaqI and Apal) in a Family with Dentinogenesis Imperfecta. Cytology and Genetics. 2013; 47(5): 282-286.
8. Qin X, Lu, Yu M Med, Qin, Aiping et al. Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Ovarian Cancer Risk A Meta-Analysis. International Journal of Gynecological Cancer. 2013; 23(7): 1178-1183.
9. Uitterlinden A.G., Fang Y., Bergink A.P, van Meurs J., Leeuwen H., & Pols H. The role vitamin D receptor gene polymorphism in bone biology. Molecular and Cellular Endocrinology. 2002; 197: 15-21
10. Denzer N, Vogt T, Reichrath J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review. Dermato-Endocrinology. 2011; 3(3): 205-210.

11. Sengün A, Duran I, Erdal ME, Ozkaya M, Ozturk B and Ozer F. Vitamin D Receptır Gene Polymorhism is associated with Dental caries., 81st Gen.Sess.Of Int. Assoc. For Dental Resarch.2003.
12. Wang C, Zhao H, Xiao L, Xie, C, Fan W, Sun S, Xie B, Zhang J. Association Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Severe Chronic Periodontitis in a Chinese Population. *Journal of Periodontology*. 2009;80(4):603-608.
13. Kong, Y.Y., Zheng, J.M., Zhang,J.W., Jiang, Q.Z., Yang,O., Yu,M., Z.S. The relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and deciduous tooth decay in Chinese children. *BMC Oral Health* 2017; 17:111.
14. Li S, Yang MH, Zeng CA, Wu WL, Huang XF, Ji Y, Zeng JQ. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res*. 2008;43(3):360-363.