

## Konak Modülasyon Tedavisinde Güncel Ajanlar: Selenyum ve D Vitamininin Rolü

Current Agents In Host Modulation Therapy: The Role of Selenium and Vitamin D

### ÖZ

**Giriş:** Periodontitis, patojenik subgingival mikroflora ve mikrobiyal ürünlere karşı immün inflamatuvar yanıtın oluşması ve dişin destek dokularının yıkımıyla sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Subgingival alanda periodontal patojenlerin çoğalması sonucunda bu patojenlerin virülans faktörleri konak immün cevabını uyarır. Konak immün cevabının uyarılması ise inflamatuvar sitokin, prostanoid ve enzimler gibi pro-inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar. Bu pro-inflamatuvar mediatörlerin salınım düzeylerinin periodontal yıkımla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda konvansiyonel tedaviye ek olarak konak modülasyon tedavisinin kullanılması ile bakteriyel yükün ortadan kaldırılması ve konak immün cevabının periodontal dokuda yıkıma neden olan mediatörlerinin engellenmesi amaçlanmıştır.

**Sonuç:** Bu derlemede periodontolojide konak modülasyon tedavisinde günümüze kadar kullanılmakta olan ajanlar ile birlikte ümit vadeden yeni ajanlar, selenyum ve d vitamininin rolü değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Periodontitis; Konak Modülasyon Tedavisi, Selenyum; D Vitamini.

### ABSTRACT

**Objective:** Periodontitis is a chronic inflammatory disease characterized by an immune-inflammatory response to pathogenic subgingival microbiota and their microbial products, leading to the destruction of the tooth-supporting tissues. The proliferation of periodontal pathogens in the subgingival area triggers the host immune response through their virulence factors. Activation of the host immune system results in the release of pro-inflammatory mediators such as cytokines, prostanooids, and enzymes. It is well established that the levels of these pro-inflammatory mediators are associated with periodontal tissue destruction. Therefore, in recent years, in addition to conventional treatment approaches, host modulation therapy has been proposed to not only reduce the bacterial load but also to inhibit host-derived mediators responsible for periodontal breakdown.

**Conclusion:** This review evaluates both the currently used agents in host modulation therapy within periodontology and the emerging therapeutic agents with potential in this field, particularly focusing on the roles of selenium and vitamin D.

**Key Words:** Periodontitis; Host Modulation Therapy; Selenium; Vitamin D.

Gülay TÜTER<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0002-4264-0829

Tuğçe GÜLDÜRÜR<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0002-6966-5612

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., Ankara, Türkiye



Geliş tarihi / Received: 26.05.2025

Kabul tarihi / Accepted: 11.12.2025

**İletişim Adresi /Corresponding Adress:**

Tuğçe GÜLDÜRÜR

Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., Ankara, Türkiye

E-posta/e-mail:tugceguldurur@hotmail.com

Periodontal hastalıklar; mikrobiyal dental plak ve ürünleri ile bu ürünlere karşı konak tarafından başlatılan immün inflamatuvar yanıt ve çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle gelişen, dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğini içeren diş destek dokularında yıkıma neden olan kronik inflamatuvar hastalıklardır (1). Hastalığın başlangıcında gram-negatif anaerobik bakteriler önemli rol oynasa da, inflamasyon ve doku yıkımı esas olarak biyofilm içerisindeki mikroorganizmalarla konakta gelişen immün inflamatuvar yanıt arasındaki etkileşim sonucu meydana gelmektedir (2). Sağlıklı bireylerde periodontal mikrobiyota, konak ile homeostazdadır. Ancak bu dengedeki patolojik değişiklikler subgingival florada disbiyozu yol açar (3). Patojenik bir subgingival flora varlığı tek başına hastalık oluşumu için yeterli değildir; periodontal hastalıkların gelişebilmesi için konak duyarlılığı da gereklidir. Bu nedenle yalnızca mikrobiyal flora değil, konak yanıtı, genetik yatkınlık, çevresel ve edinilmiş risk faktörleri de periodontitisin patogenezinde önemli rol oynamaktadır (4). Periodontal inflamasyon durumunda, subgingival alandaki periodontopatojen bakteriler ve lipopolisakkaritleri konağın immün yanıtını uyarır. Bu süreçte ilk savunma hücreleri olarak nötrofiller periodontal dokulara göç eder. Nötrofillerin varlığıyla dokuda reaktif oksijen türleri ortaya çıkar. Bu moleküller hem ikincil haberci görevi görür hem de mikroorganizmaların yok edilmesinde rol oynar (5). Makrofaj, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler ve edinilmiş immün yanıtın uyarılması sonucu da B ve T lenfositler inflamasyon alanına göç ederler (6). Savunma hücreleri inflamasyonu kontrol etmek amacıyla pro-inflamatuvar sitokinleri ( İnterferon gama [IFN- $\gamma$ ] , İnterlökin-17 [IL-17], TNF- $\alpha$  , İnterlökin-1beta [IL-1 $\beta$ ] , İnterlökin 6 [IL-6], ve matriks metalloproteinaz [MMP] ) sentezler. Bu pro-inflamatuvar sitokinlerin varlığı aşırı duyarlı polimorfonükleer lökositlerden reaktif oksijen türlerinin salınmasına neden olur. Konak bu savunma yanıtı ile beraber mikrobiyal enfeksiyonun daha derin dokulara infiltre olmasını engellemeye çalışır. Ayrıca subgingival dental plakta bulunan periodontopatojenler DNA'ları aracılığı ile TNF- $\alpha$  ve toll benzeri reseptörleri aktive eder. NF- $\kappa$ B osteoklastları aktive eder ve MMP konsantrasyonu yükselir. Bu yolağın sonucunda da konak dokusunda yıkım oluşur. Antagonistik yollarla pro-inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu nötrofiller, fibroblastlar ve makrofajlar daha fazla aktive olarak daha fazla reaktif oksijen türleri oluşumuna yol açar (7). Araşidonik asit metabolitleri vücuttaki inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynar. Periodontitiste ise prostaglandinler en kritik inflamatuvar mediatörlerdir. Prostaglandinler; vazodilatasyon, vasküler geçirgenlik, ödem ve ağrı gibi inflamatuvar yanıtları

düzenler (8). Prostaglandin E2 (PGE2), periodontal dokularda hastalık patogenezinde önemli rol oynayan başlıca prostaglandindir. Nötrofil, makrofaj, periodontal ligament hücreleri, gingival fibroblast hücreleri, gingival epitel hücreleri, osteoblastlar ve sementoblastlar tarafından salgılanırlar. Vasküler geçirgenliğini aşırı hale getirerek plazma bileşenlerinin ve bağışıklık hücrelerinin ekstraselüler boşluğa sızmasını kolaylaştırır (9). Aynı zamanda pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak MMP aktivasyonuna ve kollajen yıkımına neden olur (10). Yapılan çalışmalarda pro-inflamatuvar sitokinlerin siklooksijenaz-2 (COX2) enziminin prostaglandin üretiminde önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Örneğin; IL-1 $\beta$  gingival fibroblastlarda COX-2 yolağları üzerinden PGE2 üretimini artırmaktadır. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  sinerjistik yollarla PGE2 üretimini güçlendirir. Periodontopatojen bakterilerin lipopolisakkariti gingival fibroblastlarda COX2 yolağını kullanarak PGE2 üretimini tetikler (11). Yukarıda belirtildiği üzere periodontal inflamasyon subgingival biyofilmin bileşenleri tarafından başlatılsa da, konak tarafından üretilen ve kontrol edilen mediatörlerin üretimi ve salınımı da periodontal yıkımdan sorumludur. Bununla birlikte, son yıllarda yalnızca mikrobiyal yükü azaltmaya yönelik değil, aynı zamanda konak yanıtını düzenlemeye yönelik destekleyici tedavi protokolleri de gündeme gelmiştir. Konak immün yanıtını düzenlemeye yönelik kullanılan bu terapötik ajanlar, konağın patolojik mikrobiyotaya karşı hiper-inflamatuvar yanıtını düzenlemede olumlu etkiler göstermektedir. Konak modülasyon tedavisi genel olarak yıkımdan sorumlu enzimler, sitokinler ve prostanooidlerin aşırı seviyelerinin azaltılması, ilaveten normal doku sağlığı işleyişini bozmadan osteoblast-osteoklast aktivasyonlarının yönlendirilmesi amacını taşır. Bu yaklaşımla günümüze kadar çeşitli ajanlar araştırma konusu olmuş; özellikle antiproteinazlar (tetrasiklin türevleri), anti-inflamatuvar ilaçlar ve kemik yıkımını engelleyici ajanlar potansiyel tedavi seçenekleri olarak sınıflandırılmıştır.

## Konak Modülasyonunda Kullanılan Ajanlar

### 1. Sub-antimikrobiyal Doz Doksisisiklin

Matriks metalloproteinazlar (MMP-8, MMP-9 gibi), periodontitiste görülen doku yıkımında önemli rol oynayan enzimlerdir. Doksisisiklin, epitelde hücre sentezini baskılayarak MMP'lerin üretilmesini engeller. Bağ dokuda ise katyon şelasyonu yoluyla direkt olarak MMP'yi inhibe eder. Ayrıca latent MMP'lerin de oksidatif aktivasyonunu inhibe eder.

IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve PGE2 gibi başlıca inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltır. Bu etkiler kollajenaz aktivitesinde azalmaya ve fibroblastların kollajen sentezinin artmasına yol açar. Kemik dokuda ise osteoklast aktivitesini azaltarak, bu hücrelerden salgılanan MMP'leri baskılar ve kemik yapımını destekler (12). Bunlara ek olarak, lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve süperoksit dismutaz enzimlerinin aktivitesini normal seviyelere getirerek gingival dokulardaki oksidatif stresi azaltır (13). 1985 yılında Golub ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada tetrasiklinlerin antikollajenaz aktivite gösterdiği ve bunun periodontal tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir (14). Tetrasiklin grubu antibiyotikler arasında, antikollajenaz etkisinin en belirgin olduğu ajanın doksisisiklin olduğu gösterildikten sonra, farmakolojik olarak antibiyotik direnci gelişmeksizin uygulanabilecek doz ve kullanım şekli belirlenmiştir. Çok sayıda çalışma sonucunda Golub ve arkadaşları 20 mg'lık düşük doz doksisisiklin kullanımıyla bu etkiyi sağladıklarını göstermişlerdir (12). Nitekim Golub ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu doz, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) tarafından onaylanan ilk ve tek konak yanıt modülatörü (Periostat®, 20 mg, günde iki kez) olarak klinik kullanıma sunulmuştur (15). Yapılan çeşitli çalışmalarda, kronik periodontitis hastalarında sub-antimikrobiyal doz doksisisiklinin konvansiyonel periodontal tedaviye ek olarak kullanımının etkileri değerlendirilmiştir. Genel olarak bu çalışmalarda cep derinliği, gingival indeks ve dişeti oluğu sıvısı MMP 8 ve 9 seviyesindeki azalmalar sub-antimikrobiyal doz doksisisiklin kullanan grupta daha fazla bulunmuştur (16).

## 2. Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), konak modülasyon tedavisi kapsamında prostaglandin üretimini inhibe etmeleri nedeniyle kullanılması düşünülen ilaç gruplarından biridir. Periodontitisin patogeneğinde, konak savunma hücreleri, gram negatif bakterilerin başlıca virülans faktörlerinden biri olan lipopolisakkaritlere karşı bir yanıt olarak prostaglandin, özellikle de PGE2 üretimini artırır. PGE2, osteoklastları aktive ederek alveolar kemik rezorpsiyonunu tetikleyen başlıca mediatörlerden biridir. NSAİ grubu ilaçlar, araşidonik asit metabolizmasında rol alan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini baskılar; bu mekanizma sayesinde analjezik ve anti-inflamatuvar etkiler gösterirler. NSAİ ilaç grubu içerisinde salisilatlar, indometazin ve propiyonik asit türevlerinin yanı sıra selektif COX-2 inhibitörleri ile non-selektif COX enzim inhibitörleri yer almaktadır (17). Yapılan çalışmalarda NSAİ'nin konak modülasyon tedavisi kapsamında hem sistemik hem de lokal olarak uygulandığı görülmektedir. Sistemik olarak kullanılan NSAİ ile klinik ataşman kaybında azalma sağlandığı

tespit edilmiştir (18). Ancak sistemik olarak kullanılan NSAİ ilaçların uzun süreli kullanımında bazı istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Özellikle gastrointestinal problemler, kanama bozuklukları ile hepatik ve renal disfonksiyonlar bu etkiler arasında yer almaktadır (17). NSAİ grubu ilaçların lokal kullanımı üzerinde yapılan çalışmalarda lokal PGE2 seviyelerinde anlamlı azalma ve buna bağlı olarak alveolar kemik kazanımında artış sağlandığı gözlenmiştir (19). Bu nedenle, lokal uygulamaların, uygun doz ayarlamaları ile konak yanıtını daha kontrollü ve güvenli bir şekilde modifiye etme potansiyeli taşıdığı ifade edilmiştir. Günümüzde yürütülen araştırmalar, NSAİ ilaçların (flurbiprofen, ketorolak, ibuprofen) lokal etki gösterme potansiyelini artırmak amacıyla uygun farmasötik formların geliştirilmesine odaklanmaktadır (20).

## 3. Bifosfanatlar

Bifosfonatlar, osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu durdurmayı hedefleyen farmasötik ajanlardır. Bu ilaçlar, hidroksiapatit kristallerine bağlanarak bu kristallerin çözünmesini engeller ve ayrıca osteoblast farklılaşmasını artırırlar. Bifosfanatlar, uzun yarılanma ömrüne sahip olup, sistemik olarak uygulandıklarında vücutta uzun süre kalabilirler. Ancak bu durum, özellikle enfeksiyon ya da travma sonrası, maksilla veya mandibulada ilaca bağlı osteonekroz (MRONJ) gelişme riskini artırmaktadır (21). Bununla beraber oral yolla kullanılan sistemik bifosfanatların uzun dönemde kemik yıkımı açısından koruyucu olmadığı tespit edilmiştir (22). Buna karşılık, bifosfonatların (alendronat) lokal uygulamaları, sistemik komplikasyon riskini en aza indirerek daha hedefe yönelik ve güvenli bir tedavi imkânı sunmaktadır (23). Bununla birlikte, lokal uygulamaların uzun dönem klinik sonuçlarının dikkatle izlenmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (24).

## 4. Mine Matriks Proteinleri

Mine matriks proteinleri, epitel hücreleri, gingival fibroblastlar, periodontal ligament fibroblastları, sementoblastlar ve osteoblastlar üzerinde etkili olup bu hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını indükler. Ayrıca, büyüme faktörleri, sitokinler ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu uyararak yeni kemik oluşumuna katkı sağlar (25). Bazı çalışmalarda, mine matriks proteinlerinin konvansiyonel tedavi yöntemlerinin yerine kullanılıp kullanılmayacağı da araştırılmıştır. Yumuşak ve sert doku iyileşmesini desteklediği, doku stabilitesini artırdığı ve anjiyogenez üzerinde olumlu etkiler

sağladığına yönelik bulgular elde edilmiştir. Ancak en etkili sonuçların, mine matriks proteinlerinin konvansiyonel periodontal tedavilere ek olarak kullanılmasıyla elde edildiği vurgulanmıştır (26).

## 5. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörlerinin; doku rejenerasyonunu destekleme, yara iyileşmesini hızlandırma, immün hücrelerde proliferasyonu ve kemotaksisi teşvik etme ile mezenkimal hücreleri farklılaşmaya modülasyon gibi biyolojik etkileri nedeniyle, konak yanıtını modülasyon tedavisinde kullanılabilecek potansiyele sahip oldukları düşünülmektedir. Bu büyüme faktörleri, genellikle plateletten zengin plazma (PRP) aracılığıyla elde edilmektedir. Araştırmalarda en sık değerlendirilen büyüme faktörleri arasında; platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGFs), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) yer almaktadır. Büyüme faktörlerinin konak modülasyon tedavisinde kullanımı, periodontal doku iyileşmesini desteklemesi açısından umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu ajanların kontrolsüz kullanımı, doku yenilenme süreçlerinin fizyolojik dengesini bozarak patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olabilir (27).

## 6. Mikrobisimler

### a. Mineraller

Hem makro hem de eser element niteliğindeki mineraller, periodontitis gibi kronik hastalıkların ilerlemesini önlemede konak yanıtında temel rollere sahiptir. Kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), demir (Fe), selenyum (SE) ve çinko (Zn) gibi mineral besin öğelerinin kemik yapım-yıkım dengesinin sürdürülmesinde ve immüno-inflamatuar süreçlerin düzenlenmesinde çeşitli görevleri bulunmaktadır. Bununla birlikte, mineral elementler oksidatif metabolizmada rol alarak mikrobiyal yüklerle savaşırlar. Hücre dışı kalsiyum düzeyindeki artış, hücre içi kalsiyum seviyesinin de yükselmesine yol açar. Hücre içi kalsiyum artışı, inflammatuar süreci başlatan bir sinyal olarak değerlendirilir. Hücre içi kalsiyum artışı, fagositik hücrelerin reaktif oksijen türleri üretmesini ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını tetikleyerek mikrobiyal yüklerle savaşılmasını sağlar (28). Ancak reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi konak dokusunda yıkıma sebep olabilir. Aynı zamanda, MMP de periodontal dokuların ekstraselüler matriksini parçalayarak bu yıkım sürecine katkıda bulunan kalsiyum bağımlı enzimlerdendir. Magnezyum; doğal kalsiyum kanal blokörü olarak tanımlanır. Kalsiyuma zıt etkiler göstererek oksidatif stresin ve inflammatuar süreçlerin düzenlenmesinde rol alır. Peroksit radikallerini

indirgemesi sayesinde doğal antioksidan aktivite gösterir (29). Selenyum, oksidatif strese karşı etkili antioksidan mekanizmaların işleyişinde önemli bir role sahiptir (30). Aynı zamanda anti-inflamatuar ve anti-viral özellikler taşımaktadır (31). Elementel selenyum, biyolojik olarak doğrudan aktif değildir; biyolojik etkilerini esas olarak selenosistein formunda selenoproteinlere dahil edilerek gösterir. Bu selenoproteinler, redoks homeostazının korunmasında ve antioksidan yanıtla ilişkili sinyal yollarının düzenlenmesinde görev alır. Selenoproteinler, hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını yönlendiren hücrelerin aktivasyon, proliferasyon ve farklılaşmalarında etkili olur. Diyet selenyumunu ve selenoproteinlerin ayrıca, immün regülasyon sürecinde aşırı bağışıklık tepkilerini önleyerek otoimmün hastalıklar veya kronik inflamasyon gelişimini engellemede önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Selenyum, hücresel düzeyde lökositlerin adezyon, migrasyon, fagositoz ve sitokin salınımı gibi pek çok fonksiyonunda görev alır (32). Glutasyon peroksidaz (GPx 1-4) ve tiyoredoksin redüktaz (TrxR 1-4) gibi antioksidan sistemlerin işlev gösterebilmesi için selenoproteinlere ihtiyaç duyulur (33). Bu selenoproteinler indirgeme yolu ile serbest radikallerin hücrelere hasar vermesini önler. Ayrıca, selenyum TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin seviyesini azaltırken, anti-inflamatuar sitokinlerden IL-2 ve IFN- $\gamma$  üretimini artırır (34). Selenyum, pro-inflamatuar fenotipe sahip M1 makrofajların anti-inflamatuar M2 fenotipine dönüşümünü destekleyerek immün yanıtın yönünü değiştirebilir (35). Birçok çalışma selenyum ve selenoproteinlerin makrofajların göç ve fagositoz işlevlerini düzenlediğini göstermektedir (36). Adaptif bağışıklık yanıtında kalsiyum yolağının düzenlenmesi ve optimal immün yanıtın sağlanmasında da selenoproteinler rol oynar. B ve T hücrelerinin endoplazmik retikulumunda bulunurlar ve hücresel sinyallemede kalsiyum yolağını düzenleyerek adaptif bağışıklık yanıtında B ve T hücrelerinin aktivitelerini düzenlerler (37). Ayrıca, selenyum mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) yolları aracılığıyla siklooksijenaz ve lipooksijenaz ekspresyonunu düzenleyerek dolaylı yoldan anti-inflamatuar etki gösterir. NF- $\kappa$ B antioksidan bölgelere bağlanarak GPX-4 gen ekspresyonunu artırır. Bu yolla birlikte araşidonik asit metabolitlerini azaltır (38).

### b. Vitaminler

Vitaminler, bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde ve inflammatuar yanıtın kontrol altına alınmasında temel biyolojik araçlar olarak görev yapmaktadır. Özellikle antioksidan özellikleri ve immün modülatör

etkileri sayesinde, konak yanıtının aşırı ve doku yıkımına neden olmasını engelleyerek konak yanıtının dengelenmesine katkıda bulunurlar. Bu özellikleriyle vitaminler, periodontitis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde ve ilerleyişinde önemli bir rol oynamaktadır (39).

Vitamin A, vücutta yağda çözünebilir trans-retinol bileşiklerinden oluşur. Epitel hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasında, protein transkripsiyonunun düzenlenmesinde ve tümör promotörlerinin inhibisyonunda rol oynar. Ayrıca, deri ve mukozal membranların bakterilere, virüslere ve parazitlere karşı korunmasında görev alır. Lenfosit hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve makrofajların aktivasyonunda görev alır (40). Retinoik asit, A vitamininin bu işlevlerini gerçekleştiren aktif moleküler yapısıdır. Retinoik asit, T hücrelerinin düzenlenmesi ve bağışıklık sistemi homeostazının sağlanmasında önemli rol oynar (41). Vitamin A ve türevlerinin periodontal tedavide etkileri henüz tam olarak ortaya konmamış olmakla birlikte, tüm karotenoidlerin diğer vitaminlerle birlikte total antioksidan kapasiteyi artırdığı bildirilmiştir (42). Vitamin B; suda çözünebilir ve çeşitli biyolojik işlevlerde rol alan bir grup vitaminden oluşur. Bu kompleks; tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), pantotenik asit (B5), piridoksin (B6), biotin (B7), folik asit (B9) ve kobalamin (B12) gibi vitaminleri içerir. B vitaminlerinin eksikliği, immün hücre fonksiyonlarında bozulmaya, pro-inflamatuvar mediatörlerin regülasyonunda dengesizliklere ve osteoklastik aktivitede artışa neden olarak periodontal yıkım süreçlerini hızlandırabilir. (43). Yeterli düzeyde B vitamini alımının, kollajen sentezini destekleyerek ve homosistein düzeylerini dengeleyerek epitelyal bariyer bütünlüğünü güçlendirebileceği bildirilmektedir. Ayrıca, sitokinler ve büyüme faktörleri üzerindeki düzenleyici etkileri aracılığıyla oksidatif stresi azaltabileceği ve buna bağlı olarak gingival inflamasyon ile periodontal cep derinliğinde azalma sağlayabileceği öne sürülmektedir. (44). Bununla birlikte, oral mikrobiyota içerisinde bulunan bakteriler için B vitamini varlığı kritik bir rol oynamaktadır. Mikroorganizmalar, enerji üretimini sağlamak, oksidatif strese karşı direnç kazanmak ve hücre fonksiyonlarını düzenlemek için B vitaminlerine ihtiyaç duyarlar (45). Periodontitis gelişimi için önemli rol oynayan *Porphyromonas gingivalis*(*P.gingivalis*)'in, yapılan çalışmalarda vitamin b12 üretimi için gerekli gene sahip olduğu bildirilmiştir. Bu durumun vücutta B12 vitamini eksikliği durumunda gerekli fonksiyonu gösteremediği için inflamasyonun artmasına sebebiyet verirken, *P.gingivalis*'in vitamin b12 üretimini arttırarak çevresindeki zararlı patojenlerin vitamin b12 üretimini devam ettirerek hayatta kalmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (46). Vitamin C; suda çözülebilir, kollajen sentezinde görev alan en önemli antioksidanlardan biridir. Askorbik asidin oksidasyonunu takiben askorbil radikali dehidroaskorbik aside parçalanır ve bu asit daha sonra

indirgenmiş glutatyon varlığında hücre içinde askorbik aside geri dönüştürülebilir (47). İndirgenmiş glutatyon, hücre içi redoks dengesinin korunmasında kilit rol oynayan ve bu yolla periodontal inflamasyonla ilişkili pro-inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde etkili olan temel bir antioksidandır (48). C vitamini eksikliği, uzun yıllardır gingival kanama ve diş mobilitesi gibi klinik bulgularla ilişkilendirilmektedir. Bu durumun temel mekanizması, kollajen sentezinde bozulmalar, bağ dokusu formasyonundaki yetersizlikler ve fibroblast proliferasyonundaki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (49). Vitamin D; lipitte çözünebilir, derinin güneş ışığına maruz kalması sonucu açığa çıkan veya bazı yiyeceklerden alınabilen bir vitamin türüdür. Provitamin D (7-dehidrokolesteterol), ultraviyole ışığa yanıt olarak ciltte previtamin D3'e dönüştürülür. D3 vitamini, previtamin D3'ün izomerizasyonu ile elde edilir. D vitamini, dolaşımında D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak karaciğere taşınır ve burada 25-hidroksi D vitamini (kalsifediol) formuna dönüştürülür. Ancak 25-hidroksi vitamin D biyolojik olarak inaktiftir ve böbreklerde ve daha az oranda lökositlerde hidroksilasyon yoluyla daha az kararlı, ancak biyolojik olarak aktif bir form olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol) dönüştürülmesi gerekir (50). Aktif form olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D, bağırsak, kemik, böbrekler ve paratiroid bezleri gibi kalsiyum metabolizmasında görevli dokularda, nükleer D vitamini reseptörleri ile etkileşime girer (51). Bu etkileşim, osteoblastlar tarafından üretilen kollajen matriks üzerine kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin birikimini sağlar. Osteoblastlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D, D vitamini reseptörü ile bağlandıktan sonra, NF kappa B reseptörü (RANK) ile etkileşime giren ve osteoklastlara dönüşmek üzere bir araya gelen monositleri uyaran reseptör aktivatörü (RANKL) üretimini başlatır (52). Periodontitiste alveolar kemik kaybı, osteoklast aktivasyonu veya osteoklastogenez ile başlar. Bu, RANKL'in, osteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak osteoklastları aktive etmesiyle indüklenir (53). 1,25(OH)<sub>2</sub>D, osteoblastlar tarafından üretilen ve RANKL'nin osteoklastlara bağlanmasını engelleyerek osteoklastogenezini inhibe eden osteoprotegerin (OPG) sentezini uyararak kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca, osteositlerde fibroblast büyüme faktörünün üretimini artırarak fosfat metabolizmasını da etkiler (54). Periodontal hastalık sürecinde, T hücrelerinden salınan IL-17 ve TNF- $\alpha$ , RANKL ekspresyonunu artırır. Ayrıca, periodontal patojenlerin lipopolisakkarit salınımı, toll benzeri reseptör sinyal yolunu uyararak, fibroblastlar, osteoblastlar, T-hücreleri ve B-hücreleri gibi konak hücrelerinin

RANKL ekspresyonunu artırır ve böylece osteoklastların diferansiyasyonunu ve aktivasyonunu sağlar. IL-17, osteoblastlar ve CD4<sup>+</sup> T hücrelerinde RANKL ekspresyonunu artırırken, PMN'ler, makrofajlar ve Th1 hücreleri de TNF- $\alpha$  salınımı yoluyla doğrudan osteoklastogenezis sürecine katkı sağlar. D vitamini eksikliğinin ise serum RANKL düzeylerini ve RANKL/OPG oranını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (55). Lökositlerde 25(OH)D'nin hidroksilasyonu, sistemik etkilerden bağımsız olarak lokal anti-inflamatuar aktivite sağlar. İnflamasyon varlığında, toll benzeri reseptör sinyalizasyonu ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinler tarafından aktive olan makrofajlar ve monositler, CYP27B1 enzimi aracılığıyla 25(OH)D'yi aktif forma dönüştürür (56). 1,25(OH)<sub>2</sub>D, reseptör sinyal yolu aracılığı ile katherisidin LL-37 üretimini artırır ve makrofajların antimikrobiyal kapasitesini güçlendirir (57). Katherisidin, mikroorganizmaların hücre zarlarını destabilize ederek antimikrobiyal savunmada görev alır (58). Ayrıca, D vitamini, pro-inflamatuar M1 makrofaj fenotipini, anti-inflamatuar M2 fenotipine dönüştürerek IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu baskılar (58). D vitamini hem B hem T hücrelerinin proliferasyonunu ve fonksiyonunu etkiler. IL-2'nin promotör bölgesi D vitaminine yanıt verir ve aşağı yöne regülasyonunu sağlayarak B ve T hücrelerinin inhibisyonunu sağlar. Aynı zamanda T hücrelerinin alt gruplarında farklı aktiviteler göstererek anti-inflamatuar sitokin salgılanmasını güçlendirir (59). Ayrıca direkt IL-2 için doğrudan inhibitör etkiye sahiptir (60). Yapılan araştırmalarda D vitamininin, aktif otofaji yoluyla Porphyromonas gingivalis yükünü azaltabildiği görülmektedir. Ayrıca RANKL, MMP-9, IL-6 aşırı ekspresyonunu azaltarak periodontitisin inflamatuvar yükünü azalttığı belirtilmiştir (61). İlâveten D vitamini, LPS ile indüklenen periodontitiste IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun artmasına yol açmaktadır (62). Aynı zamanda 1,25-dihidroksi D, COX-2 ve prostaglandin sinyal yollarını baskılayarak, periodontal dokuların yıkımına neden olan MMP üretimini inhibe edebilir (63). Vitamin E; 4 tokoferol (alfa, beta, gama ve delta) ve 4 tokotrienol (alfa, beta, gama ve delta) olmak üzere, lipitte çözünen doğal antioksidan grubunu tanımlar. Ancak, E vitamininin çeşitli formları insan vücudunda birbirine dönüştürülemez ve bu nedenle metabolik olarak aynı şekilde davranmazlar. Vitamin E, çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonuna ve protein glikasyonuna karşı eritrositler ve bağışıklık hücrelerinin hücre zarlarında koruyucu görev üstlenen başlıca lipofilik antioksidan olarak kabul edilmektedir (64). Siklooksijenaz, lipoksijenaz ve fosfolipaz A2 enzimlerini inhibe ederek PGE2, lökotrien B4 ve tromboksan A2 üretiminin azalmasına neden olur. Ayrıca protein kinaz C aktivitesini baskılayarak lökosit adezyonu ve reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltır. Nükleer

faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) yoluyla TNF- $\alpha$  oluşumunu inhibe ederken, C-reaktif protein sentezini de azaltır. Bu etkileriyle anti-inflamatuar özellik gösterir (64). Vitamin E'nin peroksil radikalleri ile reaksiyonu sonucu oluşan tokoferoksil radikali, C vitamini ve glutatyon gibi antioksidanlar tarafından tekrar aktif formuna dönüştürülebilir. Ancak bu antioksidan döngü, hücrel metabolik aktiviteye bağlıdır.

### **c.Periodontal Hastalık Tedavisinde Mikrobelerin Rolü**

Vitamin ve minerallerin periodontitisin önlenmesi ve tedavisindeki rollerini anlamak amacıyla çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. 4964 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada; kan selenyum, kadmiyum, manganez, kurşun ve cıva düzeyleri ile periodontitis ve klinik ataşman kaybı arasında ilişki değerlendirilmiştir (65). Kan kurşun ve kadmiyum düzeylerinin artışı, şiddetli periodontitis riskiyle pozitif ilişkili bulunurken; selenyum düzeyindeki artış, şiddetli periodontitis riskiyle negatif ilişkili bulunmuştur. Kronik periodontitisin sistemik etkilerini değerlendiren başka bir çalışmada, yalnızca periodontitisi olan ve hem periodontitis hem de Tip 2 diabeti olan hastalardan alınan kan örneklerinde selenyum, çinko, bakır ve demir düzeyleri karşılaştırılmıştır (66). Sağlıklı grupta serum çinko düzeyi en yüksek bulunmuş; yalnızca periodontitisi olan hastalarda ise serum bakır düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir. Demir düzeyi, hem periodontitis hem de Tip 2 diyabeti olan grupta en yüksek düzeydedir. Selenyum düzeyinin ise sağlıklı bireylerde en yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu veriler, periodontitis ve eşlik eden sistemik hastalıkların eser element düzeyleri üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. Yapılan in-vitro bir çalışmada, primer gingival fibroblastlar ve periodontal ligament fibroblast hücrelerinde oluşturulan yara modellerinde, alfa tokoferol ve selenyum kombinasyonlarının yara iyileşmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir (67). Alfa tokoferolün gingival fibroblastlardan Tip 1 kolajen üretimini artırdığı, her iki hücre tipinde FGF salınımını yükselttiği gözlenmiştir. Selenyum ise hücre proliferasyon oranını artırarak yara iyileşmesini desteklemiştir. Kombinasyon halinde kullanıldığında, hem Tip 1 kolajen hem de FGF seviyelerinde artış izlenmiştir. Selenyumun antimikrobiyal etkisini değerlendiren bir çalışmada, osteoblast hücrelerine Porphyromonas gingivalis ve kırmızı kompleks bakteriler eklenmiş; selenyum uygulaması sonucunda reaktif oksijen türlerinde azalma ve osteoblastik aktivitede artış saptanmıştır (68). Vitamin D'nin anti-inflamatuar kapasitesini değerlendiren bir çalışmada, gingival fibroblast hücrelerine glikasyon son ürünleri eklenmiş; Vitamin D uygulaması ile inflamatuvar sitokin salınımının baskılandığı ve oksidatif stresin

azaldığı raporlanmıştır (69). İmplant çevresindeki optimal yumuşak doku iyileşmesini araştıran bir çalışmada, titanyum diskler Vitamin D ve Vitamin E ile kaplanmış; sonuç olarak IL-8 salgılanmasında azalma, tip 3 kollajen üretiminde artış ve MMP ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. Aynı zamanda RANKL düzeylerinde azalma, doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP1) salınımında artış kaydedilmiştir (70). Vitamin C'nin anti-inflamatuar, antioksidan ve yara iyileşme kapasitesinin anlaşılabilmesi için yapılan bir çalışmada sigara içen ve içmeyen hastalardan elde edilen gingival fibroblast hücreleri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda sigara içen hastalarda vitamin C eklenmesi sonucu oksidatif stres belirteçlerinden olan glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz seviyesinde azalma görülmüştür (71). Askorbik asit ve magnezyumun hücre hasarı azaltıcı etkisini araştıran başka bir çalışmada; bu kombinasyonun Tip 1 kollajen üretimini artırdığı, hidrojen peroksit ile indüklenen hücre içi oksidatif stresin ve inflamatuvar belirteçler olan IL-8 ve TNF- $\alpha$ 'nın baskılandığı bildirilmiştir (72). Periodontal tedavilerde konak modülasyon tedavisinin temel amacı, multifaktöriyel yapıya sahip periodontal hastalıklarda yalnızca konvansiyonel tedavilere bağlı kalmaksızın, konak immün yanıtını modifiye ederek aşırı doku yıkımını engellemek, hasar gören dokuların rejenerasyonunu desteklemek ve periodontal sağlığın uzun süreli idamesini sağlamaktır. Bu bağlamda, konak modülasyon tedavisine yönelik çeşitli farmasötik ajanlar denenmiş ve fayda sağlamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (Şekil 1).

	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar	Yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlı (17)
Sistemik	Bifosfanatlar	Uzun süreli yanlanma ömrü nedeniyle kullanımı sınırlı (21)
	Mikrobesinler	Potansiyel ajanlar olarak umut vadetmekte (28-75)
Lokal	Sub-antimikrobiyal Doz Doksisisiklin	FDA onayı almış ilk ve tek konak modülator ilacı (15)
	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar	Uzun süreli etki gösterebilen formu araştırılmakta (20)
	Bifosfanatlar	Uzun dönem takibi sınırlı (24)
	Mikrobesinler	Potansiyel ajanlar olarak umut vadetmekte (28-75)
	Mine Matriks Proteinleri	Konvansiyonel tedaviye ek olarak kullanımı umut vadetmekte (26)
	Büyüme Faktörleri	Aşırı kullanımında homeostazda bozulma (27)

**Şekil 1.** Günümüze kadar kullanım alanı bulan konak modülasyon ajanları.

## SONUÇ

NSAİ grubu ilaçlar, inflamasyonu baskılayıcı özellikleri nedeniyle konak modülasyon tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar arasında değerlendirilmektedir. Ancak sistemik uygulamalarda gözlenen yan etkiler, bu ilaçların uzun süreli kullanımını sınırlayan önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Lokal uygulamalarda ise şu ana dek anlamlı bir yan etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte,

tedavi sonlandığında elde edilen pozitif etkilerin geri dönüşlü olduğu gözlemlenmiş ve bu durum, konak yanıtının sürdürülebilir şekilde modüle edilmesi hedefiyle bağdaşmamaktadır. Günümüzde yalnızca sub-antimikrobiyal doz doksisisiklin, FDA onayı almış güvenli bir konak modülasyon ajanı olarak klinik kullanıma girmiştir (12). Bununla birlikte, güncel literatürde doğal antioksidan ve immün modülator özelliklere sahip bazı mikrobesinlerin, konak modülasyon tedavisinde tamamlayıcı ajanlar olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. Selenyum, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan temel bir eser element olup, özellikle aşırı immün yanıtın kontrol altına alınmasında ve oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir işlev görmektedir. Bu etkilerini büyük ölçüde, glutatyon peroksidaz gibi reaktif oksijen türlerini nötralize eden selenoproteinler aracılığıyla göstermektedir (32). Selenyum ayrıca, makrofaj aktivitesini düzenleyerek TNF- $\alpha$  ve COX-2 gibi pro-inflamatuar mediatörlerin ekspresyonunu baskılamakta ve böylece inflamatuvar cevabın sınırlandırılmasına katkıda bulunmaktadır (73). Periodontal dokular üzerinde gözlemlenen olumlu etkilerinin büyük oranda bu antioksidan ve immünmodülator özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Mevcut veriler, selenyumun yalnızca inflamatuvar süreçleri baskılamakla kalmayıp aynı zamanda dokusal rejenerasyonu da destekleyerek periodontal iyileşmede çift yönlü bir etki mekanizmasına sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. D vitamini, kemik metabolizmasındaki düzenleyici fonksiyonunun yanı sıra, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtının modülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Makrofajların inflamatuvar yanıtlarını baskılayarak ve pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek periodontal inflamasyonun kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (74). Ayrıca, D vitamini, periodontal dokularda bariyer fonksiyonunu güçlendirmenin yanı sıra, P.gingivalis'in otofaji yoluyla eliminasyonunu teşvik ederek periodontal patojen yükünün düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (75). Bu çok yönlü mekanizmalar, D vitamininin periodontal sağlığın sürdürülmesinde kritik bir immünomodülator ajan olduğunu desteklemektedir. Periodontal tedavilerde temel etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılması, etkin plak kontrolü ve cerrahi olmayan ile cerrahi tedavilerin uygulanmasına ek olarak, konak modülasyon ajanlarının geliştirilmesi ve kullanımıyla tedavi başarısının artırılabilirliği düşünülmektedir. Bu bağlamda, selenyum ve D vitamini gibi ajanlar, yukarıda bahsedilen özellikleriyle potansiyel terapötik ajanlar olarak umut vadetmektedir. Ancak literatürde bu ajanların konak modülasyon tedavisindeki rolleriyle ilişkili çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Dolayısıyla selenyum ve D

vitamininin tek başına ya da kombinasyonlar şeklinde kullanılarak konak modülasyon tedavisindeki potansiyel terapötik düzeylerinin ortaya konulduğu ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):1–14.
2. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;79:1569–76.
3. Darveau RP, Hajishengallis G, Curtis MA. *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease. *J Dent Res*. 2012;91(9):816–20.
4. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997;14(1):9–11.
5. Patil RT, Dhadse PV, Salian SS, Punse SD. Role of oxidative stress in periodontal diseases. *Cureus*. 2024;16(5):e60779.
6. Güler B, Doğan E, Onbaşı K. The relationship between monocyte count to high density lipoprotein ratio and severity of inflammation in aggressive periodontitis: a retrospective analysis. *Meandros Med Dent J*. 2020;21.
7. Madianos P, Bobetsis Y, Kinane D. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol*. 2005;32:57–71.
8. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013;15:e7.
9. Omori K, Kida T, Hori M, Ozaki H, Murata T. Multiple roles of the PGE<sub>2</sub>-EP receptor signal in vascular permeability. *Br J Pharmacol*. 2014;171(21):4879–89.
10. Noguchi K, Ishikawa I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E<sub>2</sub> in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2007;43(1).
11. Yucel-Lindberg T, Nilsson S, Modeer T. Signal transduction pathways involved in the synergistic stimulation of prostaglandin production by interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in human gingival fibroblasts. *J Dent Res*. 1999;78(1):61–8.
12. Golub L, Lee HM, Ryan M, Giannobile W, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res*. 1998;12(1):12–26.
13. Yağan A, Kesim S, Liman N. Effect of low-dose doxycycline on serum oxidative status, gingival antioxidant levels, and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2014;85(3):478–89.
14. Golub L, Wolff M, Lee H, McNamara T, Ramamurthy N, Zambon J, Ciancio S. Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources. *J Periodontol Res*. 1985;20(1):12–23.
15. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol* 2000. 2018;76(1):131–49.
16. Emingil G, Gürkan A, Tervahartiala T, Hernandez M, Özgül S, Sorsa T, Alassiri S. Adjunctive effects of a sub-antimicrobial dose of doxycycline on clinical parameters and potential biomarkers of periodontal tissue catabolism. *Dent J (Basel)*. 2019;7(1):9.
17. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med*. 2018;130(1):55–71.
18. Bali SK, Madaiah H, Dharmapalan J, Janarthanam S, Tarannum F. Effect of systemic long-term, low-dose aspirin on periodontal status and soluble CD14 in gingival crevicular fluid: a case-control study. *J Invest Clin Dent*. 2018;9(4):e12353.
19. Machtei EE, Hirsh I, Falah M, Shoshani E, Avramoff A, Penhasi A. Multiple applications of flurbiprofen and chlorhexidine chips in patients with chronic periodontitis: a randomized, double-blind, parallel, 2-arms clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(11):1037–43.
20. Aminu N, Yam MF, Chan SY, Bello I, Umar NM, Nuhu T, Toh SM. The evaluation of healing effect of triclosan and flurbiprofen-loaded nanogels in experimental periodontitis in rats by morphometric analysis. *Saudi Dent J*. 2021;33(7):554–9.
21. Bansal H. Medication-related osteonecrosis of the jaw: an update. *Natl. J Maxillofac Surg*. 2022;13(1):5.

22. Helmi M, AlOsaimy S, Goodson JM, Hasturk H, Natto ZS. Annual alveolar bone loss in older adults taking oral bisphosphonate: a retrospective cohort study. *BMC Oral Health*. 2019;19:1–8.
23. Carvalho Dutra B, Oliveira AMSD, Oliveira PAD, Miranda Cota LO, Silveira JO, Costa FO. Effects of topical application of 1% sodium alendronate gel in the surgical treatment of periodontal intrabony defects: a 6-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2019;90(10):1079–87.
24. Chatzopoulos GS, Koidou VP, Tsalikis L. Local drug delivery in the treatment of furcation defects in periodontitis: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2023;27(3):955–70.
25. Bosshardt DD. Biological mediators and periodontal regeneration: a review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *J Clin Periodontol*. 2008;35:87–105.
26. Rebele SF, Zuhr O, Schneider D, Jung RE, Hürzeler MB. Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part II. Volumetric studies on healing dynamics and gingival dimensions. *J Clin Periodontol*. 2014;41(6):593–603.
27. Fraser D, Caton J, Benoit DSW. Periodontal wound healing and regeneration: insights for engineering new therapeutic approaches. *Front Dent Med*. 2022;3.
28. Shibata K, Warbington ML, Gordon BJ, Kurihara H, Van Dyke TE. Defective calcium influx factor activity in neutrophils from patients with localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 2000. 71(5):797–802.
29. Manea A, Nechifor M. Research on plasma and saliva levels of some bivalent cations in patients with chronic periodontitis. *Med-Surg J*. 2014;118(2):439–49.
30. Shinichi Y, Hiroshi S, Yasushi T, Kaori A, Noboru K, Tetsuya M. The human plasma glutathione peroxidase-encoding gene: organization, sequence and localization to chromosome 5q32. *Gene*. 1994;145(2):293–7.
31. Wrobel JK, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: revisited. *IUBMB Life*. 2016;68(2):97–105.
32. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705–43.
33. Zhang Y, Roh YJ, Han SJ, Park I, Lee HM, Ok YS, et al. Role of selenoproteins in redox regulation of signaling and the antioxidant system: a review. *Antioxidants*. 2020;9(5):383.
34. Li Z, Dong Y, Chen S, Jia X, Jiang X, Che L, et al. Organic selenium increased gilts antioxidant capacity, immune function, and changed intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2021;12:723190.
35. Niu R, Yang Q, Dong Y, Hou Y, Liu G. Selenium metabolism and regulation of immune cells in immune-associated diseases. *J Cell Physiol*. 2022;237(9):3449–64.
36. Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK, Irons R, Gladyshev VN, Hatfield DL, Park JM. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):300–10.
37. Norton R, Huang Z, Fay J, Hoffmann F, Hoffmann P. Selenoprotein K interacts with ASAP2 in macrophages to promote phagocytosis. *J Immunol*. 2013;190(Suppl 1):112.9.
38. Vaghari-Tabari M, Jafari-Gharabaghloou D, Sadeghsoltani F, Hassanpour P, Qujeq D, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A. Zinc and selenium in inflammatory bowel disease: trace elements with key roles? *Biol Trace Elem Res*. 2021;199:3190–204.
39. Varela-López A, Navarro-Hortal MD, Giampieri F, Bullón P, Battino M, Quiles JL. Nutraceuticals in periodontal health: a systematic review on the role of vitamins in periodontal health maintenance. *Molecules*. 2018;23(5):1226.
40. Gröber U. Micronutrients: metabolic tuning-prevention-therapy. *Drug Metab Drug Interact*. 2009;24(2-4):331.
41. NDA ESP. Scientific opinion on dietary reference values for iron. *EFSA J*. 2015;13(10):4254.
42. Stahl W, Junghans A, de Boer B, Driomina ES, Briviba K, Sies H. Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS Lett*. 1998;427(2):305–8.
43. Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. The role of nutrition in periodontal health: an update. *Nutrients*. 2016;8(9):530.

44. van de Lagemaat EE, de Groot LC, van den Heuvel EG. Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(2):482.
45. Saiki K, Urano-Tashiro Y, Yamanaka Y, Takahashi Y. Calcium ions and vitamin B12 are growth factors for *Porphyromonas gingivalis*. *J Oral Biosci*. 2022;64(4):445–51.
46. O'Flynn C, Deusch O, Darling AE, Eisen JA, Wallis C, Davis IJ, Harris SJ. Comparative genomics of the genus *Porphyromonas* identifies adaptations for heme synthesis. *Genome Biol Evol*. 2015;7(12):3397–413.
47. Beneš L, Ďuračková Z, Ferenčík M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci*. 1999;65(18-19):1865–74.
48. Chapple I. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clin Mol Pathol*. 1996;49(5):M247–55.
49. Glickman I. Acute vitamin C deficiency and periodontal disease. I. *J Dent Res*. 1948;27(1):9–23.
50. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, Butcher EC. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to program T-cell attraction. *Nat Immunol*. 2007;8(3):285–93.
51. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(6):1082–93.
52. Kazemian E, Pourali A, Sedaghat F, Karimi M, Basirat V, Sajadi Hezaveh Z, et al. Effect of supplemental vitamin D3 on bone mineral density. *Nutr Rev*. 2023;81(5):511–30.
53. AlQranei MS, Chellaiah MA. Osteoclastogenesis in periodontal diseases. *J Oral Biosci*. 2020;62(2):123–30.
54. Nakamichi Y, Takahashi N, Suda T, Udagawa N. Osteoclastogenesis and vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, editors. *Vitamin D*. Elsevier; 2024. p. 395–408.
55. Khalaf RM, Almudhi AA. The effect of vitamin D deficiency on the RANKL/OPG ratio in rats. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2022;12(2):228–32.
56. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. Vitamin D-directed regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*. 2009;182(7):4289–95.
57. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–3.
58. Shahmiri M, Enciso M, Adda CG, Smith BJ, Perugini MA, Mechler A. Antimicrobial action of cathelicidin LL-37. *Sci Rep*. 2016;6:38184.
59. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity. *J Immunol*. 2009;182(8):4624–32.
60. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3. *Mol Cell Biol*. 1995;15(10):5789–99.
61. Oh C, Kim HJ, Kim HM. Vitamin D maintains E-cadherin junctions in gingival keratinocytes. *J Periodontal Implant Sci*. 2019;49(5):270–86.
62. Bi CS, Wang J, Qu HL, Li X, Tian BM, Ge S, Chen FM. Calcitriol suppresses lipopolysaccharide-induced alveolar bone damage. *J Periodontal Res*. 2019;54(6):612–23.
63. Zhan Y, Samietz S, Holtfreter B, Hannemann A, Meisel P, Nauck M, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D and tooth loss. *J Dent Res*. 2014;93(7):639–44.
64. Dawson DR III, Branch-Mays G, Gonzalez OA, Ebersole JL. Dietary modulation of the inflammatory cascade. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):161–97.
65. Huang H, Yao J, Yang N, Yang L, Tao L, Yu J, et al. Blood trace minerals and periodontitis. *Front Nutr*. 2022;9:999836.
66. Thomas B, Prasad BR, Kumari NS, Radhakrishna V, Ramesh A. Micronutrient profile in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(1):12–20.
67. Nizam N, Discioglu F, Saygun I, Bal V, Avcu F, Ozkan CK, Serdar MA. Effect of  $\alpha$ -tocopherol and selenium on gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 2014;85(4):636–44.
68. Hou J, Tamura Y, Lu HY, Takahashi Y, Kasugai S, Nakata H, Kuroda S. Selenium nanoparticles and osteoblastic differentiation. *Nanomaterials*. 2022;12(11):1850.
69. Lu HC, Lin T, Ng MY, Hsieh CW, Liao YW, Chen CC, et al. Anti-inflammaging effects of vitamin D. *J Dent Sci*. 2023;18(2):666–73.

- 70.** Satué M, Gómez-Florit M, Monjo M, Ramis J. Improved gingival fibroblast response to vitamin D and E. *J. Periodontal Res.* 2016;51(3):342–9.
- 71.** Alyami R, Al Jasser R, Alshehri FA, Alshibani N, Hamdan SB, Alyami RA, Niazy AA. Vitamin C effects on smokers' gingival fibroblasts. *Saudi Dent J.* 2023;35(4):337–44.
- 72.** Tsutsumi K, Fujikawa H, Kajikawa T, Takedachi M, Yamamoto T, Murakami S. Effects of L-ascorbic acid on gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2012;47(2):263–71.
- 73.** Gaur S, Agnihotri R. Trace mineral micronutrients and chronic periodontitis. *Biol Trace Elem Res.* 2017;176:225–38.
- 74.** Chen Y, Liu W, Sun T, Huang Y, Wang Y, Deb DK, et al. Vitamin D regulation of TLR signaling. *J Immunol.* 2013;190(7):3687–95.
- 75.** Nakashyan V, Tipton D, Karydis A, Livada R, Stein S. Effects of vitamin D metabolites on gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2017;52(5):832–41.