



Универзитет “Св. Кирил и Методиј”
Стоматолошки факултет, Скопје,
Р.С. Македонија



МАГИСТЕРСКИ ТРУД

**ПРОЦЕНКА НА ЕФЕКТИТЕ ОД ПРИМЕНА НА
ВИТАМИНОТ Д И КАЛЦИУМОТ ВО ТРЕТМАНОТ НА
ПАРОДОНТАЛНАТА БОЛЕСТ**

***EVALUATION OF EFFECTS OF USAGE OF
VITAMIN D AND CALCIUM IN THE TREATMENT OF
PERIODONTAL DISEASE***

Д-р Слободан Георгиев

Ментор:
Проф. Д-р Мирјана Поповска

март, 2020

Абстракт

Цел: да се проследи ефектот од примената на витамин Д и калциум во третманот на инфракоскениите дефекти кај пациенти со хронична пародонтопатија, преку проценка на: длабочина на пародонталните џепови, клиничкиот губиток на атачмент, гингивална инфламација и крварење и добит во коскениот супстрат. Да се испита можната корелација помеѓу клиничкиот наод кај пациенти третирани со витамин Д и калциум по 6 и 12 недели; и испитаниците третирани без орална суплементација.

Материјал и метод: Вклучени се 20 пациенти со умерена форма на хронична пародонтопатија. Испитуваната и контролната група се третирани конзервативно. Испитуваната група примаше дополнителна терапија со витамин Д (400 IE) и калциум (800-1.200 mg.), 3 дена пред почеток на интервенција, по 6 и 12 недели после интервенцијата. Третманот со витамин Д и калциум траеше 45 дена. Контролната група ја оформија 20 пациенти со ист стадиум и дијагноза, кај кои не е ординирана дополнителна терапија. Периодот на следење беше спроведен при прв преглед (0-време), по 6 и 12 недели од третманот. Клинички се следени: индекс на гингивална инфламација според Löe- Silness (GI), индекс на длабочина на пародонтален џеп според O'Leary (PD), индекс на клинички губиток на атачмент според Кл.за БУ Бео (CAL), индекс на крварење при сондирање (BOP). PD и CAL беа одредувани во шест точки: букално/лабијално (B/L), лингвално/палатинално (L/P), мезиолингвално/палатомезијално (ML/PM), мезиобукално/мезиолабијално (MB/ML), дистолингвално/дистопалатинално (DL/DP) и дистобукално/лабиодистално (DB/LD).

Вредностите за PD и CAL, се одредувани во нулта време, по 6 и 12 недели.

Јонизираниот калциум е одредуван по методата “ISN” во биохемиската лабораторија “Авицена”. Серумските 25 (OH) D нивоа се измерени со користење на комерцијално достапен директен конкурентен хемилуминисцентен имуноанализатор: Cobas e 411 analyzer: test number 950 For MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 and cobas e 602 analyzers. Наодите се статистички обработени во SPSS верзија 22.

Резултати: За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика во двете времиња на мерење со сигнификантно понизок индекс на GI кај испитуваната споредена со контролната група по 6 и 12 недели. Кај испитуваната група по 6 и на 12 недели од третманот, утврдено е дека зголемувањето на нивото на калциум делува на намалување на индексот на гингивална инфламација.

Што се однесува до BOP помеѓу испитуваната и контролната група по 6 и 12 недели, за $p < 0,05$, се потврди сигнификантна разлика во двете времиња на мерење во прилог на

сигнификантно пониски вредности. По 12 недели од третманот, помеѓу нивото на калциум и GI постоеше: сигнификантна негативна линеарна умерена корелација кај испитуваната и сигнификантна негативна линеарна слаба корелација кај контролната група. Испитуваната корелација помеѓу нивото на витамин Д и BOP во контролната група, за $p > 0,05$, не беше сигнификантна.

Опаѓање на просечната вредност на PD-B/L, P/L, MB/ML, DB/DL, MP/ML, во трите времиња на мерење беше евидентен и кај контролната група, освен за PD-DP/DL каде е регистрирано благо покачување по 6 недели споредено со нулта време, а потоа опаѓање со несигнификантно најниска вредност по 12 недели од терапијата. Споредбата на PD-B/L, P/L, MB/ML, DB/DL, помеѓу трите времиња на мерење кај испитуваната и контролната група, за $p < 0,05$, прикажа сигнификантна разлика. Групата третирана конзервативно со дополние на витамин Д и калциум прикажа промената CAL кој е сигнификантен во сите шест временски точки на мерење и во сите временски комбинации на споредба со сигнификантно најниска вредност на овој индекс по 12 недели.

Шест недели од третманот, во испитуваната група, со растење на нивото на витамин Д сигнификантно се намалуваат индексите на PD во пет точки (PD-B/L, PD-P/L, PD-MB/ML, PD-DB/DL, PD-DP/DL). Сигнификантна корелација не е регистрирана само помеѓу нивото на витамин Д и индексот на PD-MP/ML.

По 12 недели од третманот, кај испитуваната група, евидентирана е сигнификантна линеарна негативна умерена/јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот PD во сите шест точки на мерење. Шест недели од третманот, во испитуваната група, не е забележана сигнификантна корелација помеѓу нивото на витамин Д и CAL во ниедна од точките на мерење.

По 12 недели од третманот, кај испитуваната група, евидентна е сигнификантна линеарна негативна умерена/јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и CAL во четири точки (CAL-B/L, CAL-P/L, CAL-MB/ML, CAL-DB/DL). Сигнификантна корелација не беше согледана помеѓу нивото на витамин Д и индексот на CAL MP/ML и CAL DP/DL.

По 6 и 12 недели од третманот, кај контролната група, не е регистрирана сигнификантна поврзаност на нивото на витамин Д со индексот CAL во ниедна од шестте точки на мерење.

Заклучок: Кај двете групи евидентни се подобрувања на сите испитувани клинички параметри во двете групи, независно од временските мерни точки по 6 и 12 недели од третманот, освен во коскената добивка, каде не е регистрирано подобрување по 6 или 12 недели.

Присутна е лесна превалентност на клиничкиот наод кај испитуваната група, каде постои несигнификантно намалени вредности по 6 и 12 недели од третманот. Конзервативниот третман дополнет со витамин Д и калциум резултираше во подобар тераписки ефект, особено по 12 недели од терапијата кај испитуваната група.

Клучни зборови: пародонтопатија, витамин Д, калциум

Abstract

Aim. To monitor the effect of vitamin D and calcium usage in the treatment of infra bone defects in patients with chronic periodontitis, by evaluating: the depth of periodontal pockets;

the attachment loss, clinically; gingival inflammation and bleeding; and bone marrow substrate gaining. To examine the possible correlation between the clinical finding in patients treated with vitamin D and calcium after 6 and 12 weeks and the subjects treated without oral supplementation.

Material and method. Twenty patients with mild forms of chronic periodontitis are included. Conservative treatment was obtained to the test and control groups. The study group received supplemental vitamin D (400 IE) and calcium (800 - 1,200mg) treatment 3 days before the intervention, up to 6 weeks after the intervention. The treatment with vitamin D and calcium lasted 45 days. The control group was formed of 20 patients with the same stage and diagnosis, who did not receive adjunctive therapy. The follow-up period was administered at the first follow-up (0-time), after 6 and 12 weeks of treatment. Clinically were monitored: Loe Silness Index of Gingival Inflammation (GI), O'Leary Periodontal Pocket Depth Index (PD), Index of Clinical Attachment Loss (CAL), Bleeding probing Index (BOP). PD and CAL were determined at six points: buccal/ labial (B/ L), lingual/ palatal (L/ P), mesiolingual/ palatomesial (ML/ PM, mesiobuccal/ mesiolabial (MB/ ML), distolingual/ distal palatal (DL/ DP) and distobuccal/ labiodistal (DB/ LD).

The values for PD and CAL are determined at zero time, after 6 and 12 weeks.

Ionized calcium is determined by the "ISN" method in the Avicenna biochemical laboratory. Serum 25 (OH) D levels are measured using a commercially available direct competing chemiluminescent immunoassay: Cobas e 411 analyzer: test number 950 and cobas e 602 analyzers. The findings were statistically analyzed in SPSS version 22.

Results. For $p < 0.05$, a significant difference was found at both time points with a significantly lower GI index in the study compared with the control group at 6 and 12 weeks. In the study group after 6 and 12 weeks of treatment, an increase in calcium level was found to decrease the index of gingival inflammation.

Concerning BOP between the study and the control group after 6 and 12 weeks, for $p < 0.05$, a significant difference was confirmed at the two measurement times in addition to significantly lower values. After 12 weeks of treatment, there was a significant negative linear moderate correlation between the levels of calcium and GI in the study and a significant negative linear correlation in the control group. The examined correlation between vitamin D and BOP levels in the control group, for $p > 0.05$, was not significant.

Decrease in the mean value of PD-B/ L, P/ L, MB/ ML, DB/ DL, MP/ ML at the three measurement times was also evident in the control group, except for PD-DP/ DL where it was recorded slightly increase after 6 weeks compared to zero time and then decrease with non-significant values to

the lowest value after 12 weeks of treatment. Comparison of PD-B/ L, P/ L, MB/ ML, DB/ DL between the three measurement times in the test and control groups for $p < 0.05$ showed a significant difference. The group treated conservatively with vitamin D and calcium showed a CAL change that was significant at all six time points of measurement and all-time combinations compared to the significantly lower value of this index after 12 weeks.

Six weeks of treatment, in the study group, with increasing vitamin D levels significantly reduced PD indices at five points (PD-B/ L, PD-P/ L, PD-MB/ ML, PD-DB/ DL, PD-DP/ DL). Significant correlation is not only observed between vitamin D levels and PD-MP/ ML index.

After 12 weeks of treatment, the test group reported a significant linear moderate/ strong correlation between vitamin D levels and PD index at all six measurement points. Six weeks of treatment, the study group showed no significant correlation between vitamin D and CAL levels at any of the measurement points.

After 12 weeks of treatment, a significant negative/ strong linear negative correlation between vitamin D and CAL levels in the four groups (CAL-B/ L, CAL-P/ L, CAL-MB/ ML, CAL-DB/ DL) was evident in the study group. Significant correlation was not observed between vitamin D levels and CAL -MP/ ML and CAL -DP/ DL index.

After 6 and 12 weeks of treatment, the control group showed no significant association between vitamin D and CAL index level at any of the six measurement points.

Conclusion. Both groups showed improvements in all clinical parameters studied in both groups, regardless of time points after 6 and 12 weeks of treatment, except for bone gain, where no record was obtained.

Key word: periodontitis, vitamin D, calcium

Содржина

1. Вовед	8
2. Литературен преглед	17

3. Цел на трудот	29
4. Материјал и метод	30
5. Резултати	37
6. Дискусија	109
7. Заклучок	122
8. Референци	126

1. Вовед

Витаминот Д е добро познат регулатор на мускулно- скелетниот систем, чија улога несомнено се потврдува во апсорпцијата на калциумот, со краен ефект потпомагање на нормалната хомеостаза. Не секогаш вредностите на витаминот Д се оптимални кај сите индивидуи т.е. присутни се толку, колку што е потребно за организмот. Во одредени состојби вредностите варираат од дефицитарни, преку неадекватни, задоволителни, до

оптимални. Во сите овие ситуации тие се одразуваат врз статусот на организмот, оставајќи последици врз коскената маса, зависно од нивната концентрација. Состојби нималку наивни за пациентите од аспект на нарушување на здравствениот статус, но и од аспект на лекарите каде е потребно ординирање терапија која треба да го подобри општиот или локалниот наод кај индивидуите. Дobar витамински и минерален статус би резултирал во солидна задржавствена кондиција и поволна прогноза.

Литературата изобилува со податоци за влијанието на овој важен витамин врз коските на целото тело. Гледајќи од дентален агол и поврзувајќи ја алвеоларната коска со варијации во концентрација на витамин Д, наидовме на многу статии.

Во поедини литературни цитати се посочува дека недостатокот на витамин Д може да претставува сериозен ризик не само за минерализација и густина на коската, туку неговата дефициенција може да се одрази и врз други физиошки функции битни за нормално функционирање на организмот.

Во овој контекст, посебно е важно да се апострофираат нарушувања и на други метаболни патишта, пред се оние кои се вклучени во имунолошкиот одговор. Секако, дека тука посебно место им припаѓа на хроничните инфламаторни заболувања, дури и појавата на карцином ¹.

Пародонтопатијата е мултифакториелна, воспалителна и прогредирачка болест на пародонтот што претставува сериозен и многу фреквентен проблем во светската популација. Со цел да се засилат превентивните, а да се минимизираат куративните мерки, Светската здравствена организација², вклучи низа превентивни постапки за да се оствари поставената цел, потенцирајќи ја улогата на системските нарушувања. Истражувачите велат дека поврзаноста помеѓу пародонтопатијата и системските болести е сè повеќе актуелна, поради тоа што постојат сознанија дека периопатогените може својот ефект да го одразат не само локално во пародонтот, туку и на органите и ткивата на далечни места и локализации, прикажувајќи го својот патоген ефект. Дефинитивно последиците од нарушениот пародонтален статус се одразуваат врз целокупното здравје.

Врз основа на овие факти, голем број епидемиолошки студии го поврзуваат оралното здравје со кардиоваскуларните заболувања, дијабетес, ревматоиден артритис, деца со ниска родилна тежина, предвремено породување и многу други заболувања, со што ја потврдуваат оваа поврзаност ³⁻⁶.

Сеуште, не е многу јасно, дали недостатокот на витамин Д може да биде причинител или потпомагач за појава и прогресија на пародонталната болест. Помеѓу стоматолозите не е доволно дефинирано дали и во колкава мера, витаминот Д е битен

елемент за коскениот метаболизам, кој би влијаел врз успешната стоматолошка пракса во коскено регенеративните процедури и по потреба евентуалната осеоинтеграција на имплантите. Недоволната коскена основа, која не може да ја гарантира потребната стабилност на имплантите, кои се поставени во него, е еден од најголемите проблеми во стоматологијата.

Витамин Д се дефинира како липосолубилен секостероид произведен во кожата, кој со фотохемиска реакција на 7- дехидрохолестерол потоа ги продолжува промените на биохемиско ниво. Овој почетен витамин Д или холекалциферол е неактивен, а потоа со хидроксилација во црниот дроб од 25- хепатална хидроксилаза, се создава, калцифедиол, 25ОН витамин D3 (25-хидроксихолекалциферол) ⁷. Ергокалциферол понатаму се претвара во 25- хидроксиергокалциферол. Понатамошниот метаболизам во бубрезите создава од калцифедиол, калцитриол или активна форма на витамин Д, 1,25-дихидроксихолекалциферол.

Витаминот Д дејствува во цревата, каде што ја стимулира ресорпција на калциум. Во коската, ги стимулира остеобластите за диференцијација, калцификација и создавање коскен субстрат ⁸.

Наодите и резултатите од спроведените истражувања укажуваат дека статусот на пациентите со пародонтопатија во однос на густината и минерализацијата на алвеоларната коска е комплетно различен. Дали тој е поврзан со витаминот Д, со калциумот или со некои други фактори е прашање кое е широко дискутирано во светските научни и стручни кругови.

Литературата потврдува дека пациенти кои од други причини примале комбинирани диететски додатоци на витамин Д и калциум покажале подобро пародонтално здравје, помала длабочина на пародонталните џеови, помала загуба на припојот (CAL), намален губиток на коскената маса ^{9,10}. Искуство, кое од една страна било коментирано како многу сериозно и ветувачко од пародонтолозите, а од друга страна, придизвикувачко за сите кои покажуваат интерес кон оваа проблематика, откаде би се родиле нови идеи и истражувања на овој план.

Во една од статиите презентирани се одредени резултати добиени после спроведено истражување. Имено, по 6- месечно плацебо- контролирано испитување на паратироидниот хормон кај пациенти со тешка пародонтопатија одредувани се вредностите на витамин Д (дефицит дефиниран како серум 25-хидроксивитамин Д < 20 ng /ml). Авторите на ова истражување откриле дека во плацебо групата има значително поголемо подобрување во клиничкиот пародонтален статус, ако кај пациентите постојат нормални

вредности на витамин Д, во споредба со оние испитаници каде витаминот Д се покажал како дефицитарен. Во групата третирана со паратитреоиден хормон (PTH) и дополнително додаван витамин Д, била евидентна поголема застапеност на линеарни коскени дефекти, во споредба со дефицитарната група ¹¹.

Во литературните ресурси достапни до нас, на овој план резултатите во литературата не се унифицирани, наидуваме на контраверзни и хетерогени податоци. Во поедини извештаи се реферира дека само внесот на калциум, а не витаминот Д е значително поврзан со намалена прогресија на пародонталната болест и губење на забите. Овие резултати потекнуваат од студија која ја опфаќа само машката популација¹². Концепцијата, добиените многу ситуации контраверзни наоди помеѓу ендокринолозите и пародонтолозите предизвикале одредена забуна која истражувањата ги насочиле во друг правец. Поедини студии користеле податоци од истражувања кои се концентрирале на две важни точки: стареењето и оралното здравје кај мажите за да се утврди дали постои поврзаност со препорачаните дневни дози од вкупниот витамин Д. Наодите сугерираат дека нормалните вредности на витаминот Д кај повозрасните индивидуи причинува задоволителен пародонтолошки статус. Наодот е потврден преку мерење загуба на алвеоларна коска, длабочина на пародонталните џепови и губиток на клиничкиот атачмен.

Во суштина пародонтопатијата се манифестира со алвеоларна загуба на коскениот субстрат, а се дефинира како последица на взаемна активност на имунолошки одговор на домаќинот и периопатогените микроорганизми. Бидејќи витаминот Д игра клучна улога во метаболичните случувања на коските и активностите во имунолошкиот одговор, постојат биолошки факти за сомнеж дека дефицитот на витамин Д може негативно да влијае на пародонталниот статус.

Недостатокот на витамин Д се одредува преку серумска анализа на 25 (ОН) D нивоата. Нормалните серумски вредности на овој витамин изнесуваат [25 (ОН) D] од 20-74 ng/ mL.

Вредностите со кои се регистрира недостатокот на витамин Д сеуште не се апсолутно прифатени како универзални референтни вредности, иако повеќето институции се согласуваат дека нивоата под 20- 30 ng/ mL претставуваат благ недостаток, додека пак за тежок дефицит на витамин Д, се зборува тогаш кога вредностите на витамин Д започнуваат да се движат од 12 ng / mL.^{8,13,14}.

Сепак општо познато е дека во популацијата дефицитот на витамин Д е многу застапен. Постојат податоци кои укажуваат дека околу 1 милијарда луѓе страдаат од овој недостаток, но според едни автори тешко е да се процени преваленцата на овој дефицит⁸.

Неодамнешните информации укажуваат на фактот дека проценката за овој статус сепак е можна ¹⁵. Исто така докажано е дека серумските нивоа на 25 (ОН) D се намалуваат во текот на изминатите неколку децении, поради промени во body mass index-от (BMI), диетите и изложување на сонце ¹⁶.

Не секогаш, недостатокот на внес на витамин Д е единствениот причинител за неговиот дефицит. Битен фактор кој влијае врз концентрациите на витамин Д е неговото искористување кое зависи од многу дополнителни фактори. Во прв ред тоа се калциумот, фосфорот и нивоата на паратиреоидниот хормон. Сите овие на свој начин влијаат врз стапката на конверзија од 25 (ОН) D во неговата активна форма ¹⁷.

Литературата сугерира дека одредени системски фактори меѓу кои хормоните може да влијаат врз вредностите и концентрацијата на витаминот Д. Паратиреоидниот хормон е ендеген хормон, кој во зависност од концентрацијата и режимот на дозирање манифестира катаболични својства во коските ¹⁸⁻¹⁹.

Во врска со влијанието на паратхормонот, неколку студии потврдија дека серумските нивоа на PTH се обратно пропорционални со оние на 25 (ОН) D и дека постојат сезонски варијации во овие нивоа ²⁰⁻²¹. Неодамна, беше утврдено дека минимум 25 (ОН) D серумска концентрација од 28 ng/ ml е потребна за да се стабилизира PTH нивоата за одржување нормална достапност на калциум ²². Како резултат на тоа, ниските нивоа на витамин Д може да резултираат со високи, катаболни нивоа на паратиреоидниот хормон.

Од друга страна пародонтопатијата се дефинира како хронично имуноинфламаторно заболување кое е предизвикано од бактерии, што доведуваат до првично оштетување на гингивата и деструкција на алвеоларната коска, кој предизвикува губиток на забите. *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) е посочена како бактерија која игра голема улога во патогенезата на пародонтопатијата преку можноста да ослободува вирусни фактори, како што се липополисахариди кои иницираат имунолошки одговор на домаќинот и предизвикуваат оштетување на пародонтот ²³. Во експериментални услови, откако се изложени на липополисахарид од *P. gingivalis*, гингивалните епителни клетки создаваат различни воспалителни медијатори, интерлеукин-1β (IL-1β) и интерлеукин-6 (IL-6) кои предизвикуваат различни имуномодулаторни функции во пародонциумот ²⁴⁻²⁵. Оттука претпоставката дека регулирање на воспалителниот одговор во епителот на гингивата може да стане потенцијална стратегија за третман на пародонтопатијата.

Витамин Д3 е клучен регулатор на имунолошкиот систем. Докажано е дека тој, поседува имуномодулаторни својства кои влијаат врз различни воспалителни заболувања, вклучувајќи ги воспаленија на цревата и орален лихен планус ²⁶⁻²⁷. Активната форма на

витамин Д3, 1,25-дихидроксивитамин, се вели дека го ублажува прекумерниот воспалителен одговор кај многу епителни клетки, меѓу кои посебно влијае на цревните епителни клетки и кератиноцитите^{19,28}. Иако, во клиничките истражувања, благотворниот ефект на VD3 врз пародонталната болест останува да се потврди^{10, 29}. Намалена алвеоларна загуба е забележана при пародонтопатија експериментално предизвикана кај глвци, кога витаминот се ординира како дополна на терапијата³⁰. Овие наоди сугерираат дека VD3 може да има потенцијално превентивен или куративен ефект врз пародонтопатијата, кој најверојатно може да биде поврзан со неговите имуномодулаторни функции на оралниот епител³¹.

Се смета дека, VD3 е важен регулатор на имунолошкиот одговор и кај дијабетес тип 1³². Во клиничките истражувања, податоци за позитивниот тераписки ефект е евидентиран во студии каде витаминот Д, е ординираан како адјуванс на вообичаено ординираната терапија. Објавени се факти кои укажуваат дека VD3 ја намалува инциденцата на инфекциите на горните респираторни патишта кај пациенти со воспалителни заболувања на цревата³³. Студиите на животни со експериментално предизвикана пародонтопатија, покажаа дека дополнувањето со стабилна форма VD3, 25-хидроксивитамин Д3 може да го намали губењето на коскениот субстрат на алвеоларната коска, кој претставува важен индикатор на пародонталната болест од сите аспекти³⁰⁻³¹. Во студијата на Li³⁴ забележано е дека алвеоларната деструкција и ресорпција е намалена при третман со VD3, што укажува на инхибиторен ефект врз ослободените медијатори при патогенетските случувања на пародонталната болест.

Во куративни цели, како и другите витамини, витамин Д има препорачани терапевтски дози, кои може да се движат помеѓу 400 и 2000 ИЕ/ ден³⁵. Консумирање превисоки дози витамин Д може да резултираат во токсичност, како што е хиперкалцемија, што е причина за кардиоваскуларни оштетувања и таложење калциум во меките ткива³⁶.

Сите истражувачи не се согласуваат со овие факти. Постојат податоци кои покажуваат дека неповолното влијание на примената доза на витамин Д3 од 10000 IU дневно не е забележана, што укажува на безбедно користење на овој витамински додаток независно од дозата³⁷.

Во клиничката пракса, постојат неколку фактори кои влијаат на дозата која се препорачува, а мудриот избор на терапевтот треба да зависи од индивидуалниот здравствен статус кај пациентите, исхраната, телесната тежина, диета, итн³⁵.

Богатството податоци кои произлегуваат од достапната литература ја истакнува имунорегулаторната функција на гингивалниот епител при пародонтопатијата, која се

потпира на можната продукција на разни протеини кои пак се поврзани со различни воспалителни состојби во организмот³⁸⁻³⁹. Во студијата на Li³⁴ евидентно е засилен ефект на VDR во гингивална епител, придружен со намалено губење на коскената маса по спроведената системска администрација на VD3, сугерирајќи дека ослабениот пародонциум при пародонтопатијата може да се должи на интеракција помеѓу VD3 и другите протеини поврзани со воспаленија во епителните клетки. VDR е клучен протеин во сигнализацијата на VD3, а широко е застапен во епителните клетки, вклучувајќи ги цревните и корнеалните епителни клетки⁴⁰⁻⁴¹. По врзувањето за VD3, VDR станува хетеротимимеризиран со ретиноидот X рецептор и ја регулира синтезата на воспалителните протеини⁴².

Во литературата постојат докази дека витаминот Д може да го намали ризикот од многу хронични заболувања како што е карцином, миопатија, автоимуни заболувања, дијабетес и метаболен синдром, инфекции и кардиоваскуларни заболувања⁴³. Начинот на кој делува витаминот Д привлече значително внимание во научните кругови. Во овој труд како и кај многу други се потврдува неговата улога како модулатор на имунолошка функција и воспалението⁴⁴. Витаминот Д не функционира само како хормон за одржување на коскениот субстрат, туку може да биде потенцијална терапевтска можност за многу не-скелетни хронични заболувања, меѓу кои и хроничната обструктивна болест (COPD)⁴⁵⁻⁴⁶. Витаминот Д може да се произве во кожата или пак да се иницира неговото производство под влијание на изложеност од сончева светлина или пак да биде последица од примена на одредени диетални производи (масна риба, рибини од црн дроб и млечни продукти⁴⁷.

Дефицитот на витамин Д се покажал како фактор на ризик за COPD^{8, 48-49}, а од неодама и за пародонтопатија⁵⁰⁻⁵². Овие откритија укажуваат дека анти инфламаторното и имуно-модулаторното својство на витамин Д може да бидат клучна причина за ублажување на пародонтопатијата и намалување на сериозниот тек и прогноза на COPD^{46,50}. Делува врз намалување на пародонталното воспаление и го спречува прогресивното влошување на белодробната функција.

Во истражувањата на Han⁵³ е прикажано дека 25-OHD3 значително ја намалува коскената загуба кај стаорци со пародонтопатија и кај испитаниците со COPD и пародонтопатија. Третманот со 25-OHD3 значително го ублажил воспалението. Во овој случај детектирани се намалени серумски нивоа на RANKL, TNF- α и IL-1 и зголемување на IL-1 β . Истовремено, детектирано е минимално подобрување на функцијата на белите дробови. Овие откритија укажуваат дека 25-OHD3 има корисни ефекти врз пародонтопатијата кога заболувањето е самостојно но и тогаш кога пародонтопатијата се

појавува во комбинација со COPD. Претходните студии покажаа дека *P. gingivalis* е поврзан со појавата и прогресијата на пародонталната болест *in vivo*, но е детектирана и кај експериментално предизвикана пародонтопатија кај животни.

За разјаснување на бројните дилеми кои произлегуваат за улогата на витаминот Д во третманот на пародонтопатијата, практикувани се анимални модели на стаорци со пародонтопатија, кои се предизвикани од *P. gingivalis*⁵³. Во студијата на Han⁵⁴, коскената загуба успешно е индуцирана кај сите стаорци со повторена субингингивална инокулација на *P. gingivalis in vivo*.

COPD е нарушување на белите дробови кое се карактеризира со прогресивна опструкција на дишните патишта. Направена е проценка на модел на стаорец со COPD од два аспекта на белите дробови: хистоморфолошки и функционален⁵⁵. Хистопатолошките промени се златен стандард за дијагностицирање на COPD, а се од огромно значење заради фактот дека COPD е четврта водечка причина за смрт во светот и е поврзана со зголемена економска цена и социјално општествено оптоварување⁵⁶.

Пародонтопатијата пак е честа орална инфективна болест која е поврзана со лоша или неадекватна орална хигиена. Се карактеризира со воспаление на пародонтот предизвикана од субгингивалниот дентален плак, во кој што се присутни анаеробни грам-негативни бактерии⁵⁷, кои што исто така можат да бидат причина, но и да бидат поврзани со егзацербација на COPD⁵⁸. Во одредени статии се потенцира фактот дека преваленцијата на пародонтопатијата се зголемува заедно со сериозноста на COPD⁵⁹. Во врска со овие две заболувања многу известувања ги потврдија заедничките компоненти помеѓу нив, кое имаат битно значење во експресијата и прогресијата на болеста⁶⁰⁻⁶¹.

Едно од можните објаснување за оваа поврзаност се одредени фактори меѓу кои би ги посочиле: чадот од цигарите кое првично предизвикува оштетување на епителот на белите дробови оштетување на клетките и активирање на одредени рецептори (TLRs), како и последователно производство на хемокини и цитокини кои резултираат во понатамошна прогресија на воспалението и оштетување на ткивата⁶²⁻⁶³. Слично на тоа, периопатогените бактерии ги активираат TLRs и предизвикуваат последователно воспаление во периодонциумот⁶⁴. Витаминот Д е моќен модулатор на вродениот имунитет и тој може да се поврзе со повеќе имунолошки нарушувања во организмот⁶⁵. Истражувањата прикажуваат дека, ниското серумско ниво на 25-OHD3 е поврзан со ризик од COPD и хронична пародонтопатија⁶⁶⁻⁶⁷. Патогенетскиот механизам на активација и трансформација на витаминот D3 е прилично комплексен и започнува со 25-OHD3, кој е главен циркулирачки

метаболит на витаминот Д и кој се претвора во 1,25(OH)D₃, физиолошки активен метаболит на витамин Д, од 1α-хидроксилаза (CYP27B1) по активирање на TLR ⁶⁸.

Литературните податоци промовираат вроден имунитет со зголемување на хемотаксичноста и фагоцитна активност и производство на антимикробен пептид кателицидин ⁶⁹⁻⁷⁰.

Прикажано е дека 25-OHD₃ третманот значително го намалува нивото на воспалителниот цитокин тумор на некроза фактор-алфа (TNF-α) и IL-1 и го зголемува оној на антиинфламаторниот цитокин IL-10 ⁵⁴. Претходните истражувања го докажаа фактот VDR е присутен во многу клетки, вклучително и пулмонална и гингивални епителни клетки ⁷¹⁻⁷². Wang и сор. ⁷³ користеле имунохистохемиска технологија на боење за да се открие VDR на глушец во гингивалното ткиво. Податоците јасно покажаа дека таквиот третман со витамин Д значително го зголемува нивото на VDR ⁷³. Иако, концентрациите на витамин Д во крв биле оценувани, протоколот за истражување е целосно во согласност со наодите во претходната студија. Резултатите од студијата на Han ⁵⁴, како и други студии предлагаат регулаторни ефекти на витаминот Д кои зависат од типот на клетката. Имено, витаминот Д влијае врз калциумскиот ефект, како посредник во повеќе биолошки функции. Особено препознатлива е неговата улога во биологијата на коските ⁷⁴. Витаминот Д не само што одржува баланс на калциум преку олеснета апсорпција на калциумот во црево, тој исто така ја стимулира активноста на остеобластите со што ја зголемува минерализацијата и густината на коските ⁷⁵. Затоа, аналози на витамин Д се користат за третман на остеопороза и превенција од фрактура на коските ⁷⁶⁻⁷⁷.

2. Литературен преглед

Помеѓу стоматолозите, општо е познато дека губењето на забите најчесто се должи на две важни заболувања присутни во усната празнина: кариес или пародонтопатија.

До интересентите се достапни изолирани студии, поединечни извештаи, соопштенија со кои се објаснуваат одредени нејаснотии во врска со последици од одредени витамински дефиценции врз системското, но и оралното здравје како нејзин неразделен сегмент. Сеуште постои недостаток на податоци кои ја проценуваат поврзаноста помеѓу концентрацијата на 25 (ОН) D, губитокот на забите и пародонтопатијата, ниту пак став за системска администрација на витамин Д при одредени состојби. Карактерот на студиите кои ги обработуваат овие теми се најразнообразни, иако повеќето на кои се наидува се вкрстени или пресечни студии, со следење на временската секвенца од кои не би можело да произлезе концепт или протокол за примена на витаминот Д. Оттука, релативните и невоедначени ставови се последица на прилично хетерогени студии кои прикажуваат различни резултати.

Во литературата наидуваме на многу студии во кој што главна тема е токму влијанието, ефектот или последиците од примена на витаминот Д во третманот на пародонтопатијата.

Во една од студиите авторите се потрудиле да ја оценат поврзаноста помеѓу вредностите на витамин Д, пародонтопатијата и губитокот на забите, а уште четири други го испитувале исклучиво статусот на витамин Д при пародонтопатијата. Резултатите кои се добиени се прилично неконзистентни. Krall и сор.⁷⁸ објавија дека примената на Са и додатоци на витамин Д резултираат со 60% понизок коефициент губење заби во устата во споредба со плацебо студиите. Од една страна, добиените наоди не ја потврдуваат поврзаноста на витамин Д со спроведениот пародонтален третман, а од друга страна, авторите потенцираат дека изложеноста на сончева светлина, наместо соодветна исхрана, претставува основен критериум кој придонесува за зголемени вредности на серумскиот витамин Д кој е клучен и неопходен за стабилна и солидна коскена маса⁷⁹⁻⁸⁰. Преостанатите студии^{9,10,26,81} пријавиле ниски 25 (ОН) D концентрации кои биле поврзани со повисока преваленца на пародонтопатијата кај испитуваните пациенти. Спротивно на нив, друга студија евидентирала повисоки концентрации на витамин Д поврзани со повисок стадиум на болеста⁸². Контраверзните резултати од последните истражувања внеле несигурност и дилема кај оние чиј интерес е токму поврзаноста на витаминот Д и губитокот на забите.

Многу одамна Dunning⁸² користел географски податоци (место на престој) како маркери за концентрациите во серум на 25 (ОН) витамин Д при различна изложеност на UV-B меѓу регрутите од Првата до Втората светска војна⁸³⁻⁸⁵.

Резултатите укажуваат на повисока преваленца на кариесот кај индивидуи кои престојуваат во региони со поголема географска ширина. Не сите, истражувачи се согласуваат со овие наоди, така одредена група од нив скромно сугерираат дека можеби витаминот Д може да влијае врз ризикот од кариес преку неговите ефекти врз вродените антимикробни пептиди, конкретно врз кателицидинот. Сепак, податоците се ограничени, заради што нема конкретен став по ова прашање⁸⁶.

Во суштина витаминот Д може да влијае врз губење на забите преку лош, напреден и финален статус на пародонталната болест. За таа цел, како виновници се посочени имуномодулаторните или антимикробните ефекти, лоша апсорпција на Са или други помошни фактори кои влијаат врз метаболизмот на коските. Различни видови клетки поседуваат рецептори за витамин Д, вклучувајќи ги имуните клетки кои се способни за конвертирање на 25(ОН)D во метаболички активниот 1,25-дихидроксивитамин Д (1,25 (ОН) 2D)⁸⁷.

Во литературата постојат податоци кои велат дека различни имунолошки клетки може да играат клучна улога во регулирањето на вродениот или стекнатиот имунолошки одговор локално на воспалените регии⁸⁸. На проинфламаторните цитокини IL-1 β и TNF- α им припаѓа централното место во патогенезата на пародонтопатијата. Одговорот на ова прашање лежи во нарушените процеси на заздравување на оштетените регии и индуцираната коскена ресорпција⁸⁹. Се покажало дека 1,25(OH) $_2$ D ја инхибира продукцијата на моноцити на IL-1 β и TNF- α и ин витро и *in vivo*⁹⁰⁻⁹², поддржувајќи улога за локално произведени 1,25 (OH) $_2$ D во согласност со степенот на пародонталното здравје.

Набљудуваната поврзаност помеѓу вредностите на 25 (OH) D и губењата на забите може да се случи на повеќе нивоа. Како посредник во губењето на забите може да постојат три причини: пародонталната болест, кариес или истовремено и двете заболувања. Доколку поврзаноста првенствено е посредувана преку пародонтопатијата, може да се очекува посилна поврзаност помеѓу предвидените 25(OH)D и пародонтопатијата, отколку преку кариесот. Оттука, слични асоцијации може да сугерираат постоење алтернативни патишта како дополнителни или помошни фактори за појава и развој на пародонтопатијата.

Во студијата на Jimenez⁵¹ дополнително е проценувано влијанието на предвидените 25(OH)D како фактор на ризик за губење на забите и дијагностицирана пародонтопатија. Прво, поврзаноста помеѓу предвидените 25(OH)D и пародонтопатија е значително намалена при постоење на три клучни компоненти (BMI, раса и физичка активност). Второ, при можната асоцијација помеѓу предвидените вредности на 25(OH)D и губење на забите без претходно предвидено 25(OH)D, извор на исхраната на витамин D не биле поврзани со губење на забите⁹³. Најсилната поврзаност е констатирана кај оние испитаници на УВ- Б зрачење каде BMI игра битна улога. Слични резултати се евидентирани и кај пациенти со пародонтопатија.

Овие резултати може да сугерираат на 25(OH)D поврзани патишта или алтернативни можности, каде патогенетски случувања сеуште не се добро разјаснети. Понатаму, збунувачки податоци доаѓаат од социо- културен аспект. За овие фактори поврзани со регионот, вредностите на витаминот D и пародонтопатијата сеуште нема цврсти докази⁸².

Дополнително, дебелината се споменува како дополнителен момент кој може да влијае на пародонтопатијата со индуцирање на лесна воспалителна реакција, како и дисфункција на имунолошките клетки поврзани со дислипидемија.

Сепак одредени податоци кои се однесуваат на кариесот се неверојатни⁹⁴. Варијациите во концентрацијата на калциумот (Ca) не ги променило проценките, што укажува на промени на пародонтот кои се независни од апсорпцијата на Ca.

Jimenez⁵¹ забележал поврзаност помеѓу предвидените 25(OH)D и загуба на забите. Резултатите биле различни, авторите ја посочуваат возраста и професијата како битен критериум.

Иако, постојат големи разногласија по овој проблем, авторите тврдат дека професијата може да се одрази врз статусот на забалото. Губење на забите, пародонтопатијата или кариесот помеѓу индивидуите со стоматолошка и нестоматолошка професија влијае врз оралното здравје. Загубата на забите поврзани со некое орално заболување кај нестоматолошките здравствени работници може во голема мера да биде последица на плак акумулација и други локални фактори. Кај индивидуите пак со повисоко ниво на стоматолошка заштита (на пр. дентални асистенти, стоматолози), губењето на забите може да биде последица на други системски фактори, вклучувајќи но, не ограничувајќи се на серумските вредности на 25(OH)D, а не на локалните етиолошки фактори. Иако, оваа студија се состои првенствено од бели мажи, слични резултати се пријавени кај различни популации без разлика на бојата и расата.

Важните силни страни на студијата вклучуваат употреба на нов резултат за предвидување кој не ги заменува плазматските мерења, но се покажал како многу значаен. Според авторите се предвидуваат приближно 10 ng/ml разлика во вистински 25(OH)D, што претставува физиолошки значаен прираст⁹⁵. Сепак, мерната грешка во предвидениот 25(OH)D резултат може да го маскира секој основен ефект. Дополнителната предност на овие истражувања, вклучуваат долгорочни студии (дизајн со 20 години следење), вклучувајќи ажурирани вредности на коваријати и хомогена популација со што се минимизира конфузијата од социо- економски статус и здравствено ориентираните фактори.

Во најголем дел, студиите кои се однесуваат на витамин Д сугерираат дека тој се ординира како суплемент на основната конзервативна терапија каде очекуваните резултати не секогаш се совпаѓаат со реалниот клинички наод. Имено, од сето досега цитирано може да се забележи дека наодите се прилично различни.

Во литературата постојат скромни податоци кои се однесуваат на дополнително на хируршки решавањата пародонтопатија со витамин Д во различни ситуации.

Интересно, Bashutski¹¹ додатокот на витамин Д за време на хируршки спроведената интервенција го окарактеризиран како неуспешен со цел да ги спречи

негативните клинички резултати кај кои е регистриран основниот дефицит на витаминот Д. Кај пациентите, каде била применувана интервенцијата со резен, основната хируршка интервенција како еден дел од терапијата била дополнета со витамин Д во период од шест недели. Шестнеделниот додаток на витамин Д самостојно не покажал долготрајни ефекти, бидејќи серумските нивоа на 25(OH)D нивоа се вратиле на основните нивоа кај пациентите со плацебо.

Отворената киретажа не резултирала со значителна коскена добивка во студиите на Dybvik ⁹⁶ и Shirakata ⁹⁷, објаснувајќи дека недостатокот на витамин Д е клучен фактор во терапискиот ефект.

Во друга студија докажано е дека витамин Д и калциумовата суплементација имаат позитивен ефект врз крајниот резултат при лекување на фрактури кај остеопоротични жени за време на првите 6 недели лекување, иако ефектите по 12-недела не покажале сигнификантност ⁹⁵.

Пародонтопатијата, кариесот и губитокот на забите се тесно поврзани со лош квалитет на живот, инциденца на системски болести и многу други причини меѓу кои и карцином ⁹⁶.

Неодамнешните студии сугерираат дека зголемениот серумски 225OHD може да го намали ризикот од воспаление на гингивата, пародонтопатија⁹⁷, кариес ⁹⁸ и губење на забите ⁵¹. Исто така, пријавено е дека внесот на витамин Д заштитува против прогресија на пародонталната болест ⁹⁹. Иако, поедини претходни студии сугерираат взаемна поврзаност помеѓу витамин Д и пародонтопатија, губење на забите или кариес, сепак тешко може да се процени каузалноста на оваа асоцијација. Потенцијални студии базирани на истражувачки примерок со разумна големина потребни се за понатамошни испитувања.

Во една од студиите е истражувана е поврзаноста помеѓу серумските вредности на 25OH D и инцидентното губење на забите, прогресија на пародонталното заболување и прогресија на пародонталниот и кариозен статус, преку користење на петгодишни податоци ¹⁰⁰.

Евидентирана е инверзна асоцијација помеѓу серумската концентрација 25OHD и загуба на забите. Во споредба со учесниците каде се регистрирани најниските вредности на 25OHD и оние со највисоки евидентирани наоди прикажува 23% помал ризик на губиток на забите онаму каде се регистрирани најголеми вредности. Во врска со овие наоди евидентиран е линеарен позитивен тренд независно од возраста, полот, образованието, фреквенцијата на посета кај стоматолог, причини за стоматолошка посета, минерализација на коската, пушење, консумација на алкохол, примена на витамин Д и податоци на

калциум. Не се забележани значајни интеракции помеѓу серумските вредности на 25OHD и испитуваните параметри.

Во врска со поврзаноста помеѓу серумскиот 25OHD и инциденцата на промени на $CAL \geq 3$ mm, тестот за линеарен тренд на вредности не беше значаен. Во врска со прогресијата на кариесот, исто така не е откриена сигнификантност.

Се сугерира дека доказите кои ги поврзуваат концентрациите на витаминот Д и оралниот здравствен статус е испитуван многу одамна т.е. познати се уште во изминатите децении. Но, со оглед на актуелноста на проблематиката, бројните трудови, големиот интерес и потребата за дополна во третманот на пародонталната болест, се сугерираше дека сеуште постои простор за истражување.

Најголемата студија со најдолго следење, објави дека учесниците со примена на 25OHD со највисока можна концентрација, евидентиран е фактот дека кај 14% постои помал ризик од загуба на заби во однос на оние каде се администрирани најниски вредности ¹¹. Студија која го поврзува серумското ниво на 25OHD со пародонтална болест кај бремени жени го потврдила фактот дека жените со $25OHD \geq 50$ nmol/L ($25 \mu\text{g/L}$) има 33% пониски коефициенти за појава и прогресија на пародонтална болест во споредба со оние кои имаат 25OHD концентрации <50 nmol/L ¹⁰¹.

Литературата е прилично богато снабдена со податоци од поврзаноста помеѓу витаминод Д и пародонтопатијата. Поедини претходни извештаи, исто така, сугерираат дека пародонтопатијата и инфламацијата на гингивата би требало да бидат поочекувани и повеќе присутни кај оние индивидуи каде е регистриран низок серумски 25OHD ¹⁰². Покрај опсервационите студии, од една метанализа можеше да се заклучи дека додатоците на витамин Д може да го намалат ризикот од кариес кај деца ¹⁰³.

Наодите прикажани во студијата на Zhan ¹⁰⁰ се во согласност со резултатите кои се однесуваат на постоење поврзаност помеѓу серумскиот 25OHD и загубата на забите. Во истражувањето е потврдена поврзаност помеѓу серумскиот 25OHD и инциденцата во промените на нивото на клиничкиот атачмент т.е. $CAL \geq 3$ mm. Имено, резултатите од оваа студија се слични со резултатите објавени во студијата за следење на статусот кај здравствените работници.

Во врска со ова може да се предложат неколку биолошки механизми за да се објасни статистичката поврзаност помеѓу серумскиот 25OHD и губење на забите или појава и прогресија на пародонтална болест. На прво место, се посочува примарната функција на витаминот Д кој веќе долго време е признаен како регулатор во одржување на нивото на калциум, а кој во суштина игра клучна улога во коскениот метаболизам.

Неколку студии на животни откриле дека витаминот Д и статусот на калциум може да го контролираат формирањето на алвеоларната коска и да го спречат губитокот на клиничкиот атачмент ¹⁰⁴.

Искуствата покажале дека пародонтопатијата, нивото на клиничкиот атачмент, загуба на алвеоларна коска и губитокот на забите се тесно поврзани. Витаминот Д, исто така, е посочен како можен фактор кој учествува во инхибиција на поедини патолошки случувања во пародонтот и воспаление на гингивата преку намалување на интерлеукин 6, интерлеукин 8 и тумор некроза фактор α експресија ¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Овие резултати може да сугерираат заштитен ефект на витамин Д врз пародонталното здравје.

Во студијата на Zhan ¹⁰⁰, се наметнува хипотезата дека витамин Д може да влијае врз загуба на забите преку метаболички промени во пародонциумот, прогресија на пародонтопатијата или присуство и напредување на кариесот. Авторите заклучуваат дека, набљудуваната асоцијација помеѓу серумските вредности на 25OHD и загубата на забите може делумно да се објасни со промени во пародонталниот статус. Оваа хипотетичка биолошка патека треба да биде понатаму тестирана во други студии кои во иднина ќе се потпрат на пародонтални испитувања.

На крај, авторите заклучуваат дека повисоките серумски концентрации на 25OHD се независно поврзани со помал ризик од губење на забите. Добиените резултати можат да најдат примена во јавното здравје и клиничките импликации за превенција или третман на пародонталната болест и губење на забите.

Витаминот Д е секостероид, кој се синтетизира од 7- дехидрохолестерол во тек на фотохемиска реакција која се случува под дејство на ултравиолетово зрачење на кожата пак да се реализира преку дигестивниот систем т.е. може да се консумира преку варењето ¹⁰⁷. Витаминот Д₃ понатаму во црниот дроб се трансформира во 25-хидроксивитамин Д₃ (25 (OH) Д₃) ¹⁰⁸ кој е главна и најстабилна форма на витамин Д во крвната плазма. Тоа е биолошки активен метаболит, чија функција е одржување рамнотежа на концентрацијата на калциум и фосфор во крвта со регулирање на нивната апсорпција во цревата и реапсорпција во бубрезите. Докажано е дека тој помага во превенција на коскената загуба и обновување на коскената маса ¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. Во услови на слаб внес на витамин Д и калциум настанува негативен баланс на калциум, нарушена минерализација на коските и губење на коскениот субстрат ¹⁰⁷.

Недостатокот на витамин Д предизвикува рахитис кај децата и остеопороза (ОР) кај возрасни, како и претставува важен фактор потенцирајќи зголемена веројатност за појава на фрактури на коските ¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

Улогата на 1,25 (ОН) 2D3 е силно препознатлива од клинички аспект. Имено, тој е од суштинско значење за имунолошкиот систем бидејќи го стимулира неспецифичниот имунолошки одговор ¹⁰⁸. Рецепторите за витамин Д (VDR) во моноцитите, макрофагите, неутрофилите и дендритичните клетки се врзуваат за молекулите на 1,25 (ОН) 2D3 и го стимулираат ослободувањето на антимикробни молекули ¹⁰². Ваквата регулација на имунолошкиот систем е важен одбранбен механизам за дигестивниот, респираторниот и генитоуринарниот систем, кожата, очите и устата ¹¹¹.

Исто така, докажано е дека витаминот Д има влијание во патогенетските случувања на пародонталната болест (PD) преку потенцирана имуномодулација. Нејзината активност се манифестира преку зголемена густина на коскениот субстрат, намалена ресорпцијата коскената маса, како и препознатлива е неговата улога во борба против агенсите кои учествуваат во појава и прогресија на пародонталната болест.

Liu и сор. ¹¹² откриле дека пептидите за време на воспалителниот процес, фибробластите на денталната пулпа како и пародонталните клетки произведуваат 25-хидроксилаза, што го стимулира создавањето на 25(ОН)D3. Бидејќи патолошките микроорганизми влијаат врз рецепторите на клеточната мембрана се активира синтезата на 1 α -хидроксилаза, при што се формира 1,25 (О) D3 од 25 (ОН) D3 ¹¹³. Добиената молекула се врзува со VDR во имуните и епителните клетки и учествува во механизмот на одбрана на епителот против патогените нокси ¹¹³⁻¹¹⁴. 1,25 (ОН) D3 ја активира синтезата на протеини во близина на дезмозомските врски на епителните клетки ¹¹³. Истовремено епителниот припој ослабнува и се поврзува со забот преку лабави врски, благодарение на што се создаваат поволни услови за бактериска инвазија од денталниот плак, што лесно ја совладува одбрамбената бариера и првично предизвикува воспаление на гингивата како дел од пародонциумот (PT). Како што напредува процесот во другите ткива на пародонциумот, постепено се јавува и потенцира коскената ресорпција и деструкција што завршува со губење на забите ¹¹⁵

1,25(ОН)D3 го регулира неспецифичниот имунолошки одговор, ја активира секрецијата на водород пероксид во моноцитите, ја стимулира синтезата на антимикробни пептиди, од кои посебно се посочуваат Б- дефензин и кателицидин LL-37. Кателицидин LL-37 игра улога во хемотаксата, како и учествува во процесот на продукција на цитокини и хемокини, иницира клеточна репродукција, васкуларна пропустливост, заздравување на раните и неутрализирање на бактериските ендоксиксини ¹¹³. Mc Mahon и сор. ⁷² анализираше култури на хумани гингивални клетки и го следел ефектот на витамин Д врз неспецифичниот имунолошки систем. 1,25(ОН)D3 влијае на културата на гингивалните

клетки, при што се зголемува секрецијата на кателицидин, LL-37. Испитувањата прикажале дека неговото антимикробно дејство против *Actinobacillus actinomycetemcomitans* траело не повеќе од 24 часа.

1,25(OH)D₃ има повеќекратна улога. Тој истотака, партиципира во специфичниот имунолошки систем со тоа што влијае на Б и Т лимфоцитите ¹¹³. Овие клетки испуштаат цитокини и имуноглобулини, а тие со специфични и селективни механизми ги уништуваат бактериските патогени микроорганизми и дендритични клетки. Ваквите имунолошки процеси му штетат на РТ и го влошуваат текот на РД. Во овие услови витаминот Д го поттикнува размножувањето на Т- лимфоцитите, лачење на имуноглобулините, трансформација на Б- лимфоцитите во плазма клетки, ги инхибира неочекуваните процеси и го штити организмот од прекумерна специфична имунолошка реакција со намалување на секрецијата на IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNFα цитокини ^{112,116}.

Овие цитокини се ослободуваат при патогенетските случувања на пародонталната болест за време на бактериската инвазија. Ослободените цитокини предизвикуваат инфилтрација на лимфоцити, ресорпција на коските и влошување на екстрацелуларниот матрикс што дефинитивно се одразува врз клиничкиот статус на пациентите со пародонтопатија.

Tang и сор. ¹⁰ проучувале хумани култури на пародонтот, обидувајќи се да го евидентираат антиинфламаторниот ефект на витамин Д врз клетките. IL-8 во помали вредности е откриен во клеточните култури погодени од *Porphyromonas gingivalis* и 1,25 (OH) D₃ отколку во клеточните култури инфицирани со *Porphyromonas gingivalis*. Така, потврдена е хипотезата дека витамин Д е ефикасен, покрај во превенцијата на пародонталната болест, туку игра битна улога и во третманот на пародонталната болест. Teles и сор. ¹¹⁷ ги потврдија антиинфламаторните својства на витаминот Д со констатација дека повисоки концентрации на витамин Д во серумот содржат помалку IL-6 и лептин и повеќе адипонектин, со што се регулира имунолошкиот одговор. Зголемувањето на лептинот означува присуство на инфективен процес и воспаление (размножување и активирање на Т-лимфоцити, производство на цитокини), адипонектинот ја супримира продукцијата и активноста на цитокините.

За време на акутното пародонтално воспаление, 25(OH)D₃ концентрацијата се зголемува како резултат на зголемена активност на 25-хидроксилазата на пародонталните клетки. За време на хронично воспаление, овие вредности се намалуваат ⁸¹. Поради производството на овој ензим кај агресивната пародонтопатија, концентрацијата 25(OH)D₃ во пародонталните џебови е 300 пати поголема отколку во крвната плазма ¹¹². Zhang и сор.

¹¹⁸ тврдат дека при агресивна пародонтопатија, се забележува зголемена концентрација на IL-6 и 25(OH)D3, леукоцити и неутрофили ¹¹⁸. Ниската концентрација од 25(OH)D3 во крвната плазма укажува на недостаток на витамин Д, неурамнотежени имуни реакции во организмот што се одразува со прогресија на пародонтална болест ⁹⁷.

Општо е познато дека, алвеоларната коска е едно од четирите ткива што го формираат пародонтот. Поради оваа причина, остеопорозата (ОР) и пародонтот се тесно поврзани. Во случај на ОР се намалува густината во сите коски, виличниот зглоб, се зголемува ресорпција на алвеоларниот гребен и можно е поспоро или побрзо губење на забите ^{111,119}.

Откако проследил 400 постари жени во 2010 година, Al Habashneh и сор. ¹²⁰ утврдил дека жените со послаби скелетни коскени густини покажуваат понапредна форма на хронична пародонтопатија. Исто така, кај оваа испитувана група била дијагностицирана зголемена ресорпција на алвеоларниот гребен отколку кај индивидуите каде била регистрирана нормална коскена густина. Истражувањето на овие испитаници откри дека жените кои применувале витамин Д поретко страдале од хронична пародонтопатија во споредба на оние кои не го практикувале во терапијата овој витамин ¹²⁰.

Системското зголемување на цитокините, кои влијаат на ресорпцијата на коските во целиот скелет, вклучувајќи ги и вилициите може да се забележи кај луѓе со мала коскена густина. Сумарно, пародонталната инфекција докажано е дека предизвикува локално зголемување на цитокините што ја стимулираат активноста на остеокластите и ресорпцијата на коските ¹²¹.

Во 2011 година, Jabbar и сор. ¹²², ја проучувале корелацијата помеѓу цитокините и концентрацијата на 25-хидроксивитамин Д во крвната плазма кај ОР. Предмет на истражување во студијата биле 185 жени од постменопаузална возраст кои страдаат од ОР и 185 здрави жени од иста возраст. Студијата покажа дека концентрацијата на 25-хидроксивитамин Д во крвната плазма на индивидуите е значително пониска од онаа на контролната група (66,62 nmol / L и 97,21 nmol / L), додека количината на цитокините, рецепторскиот активатор на нуклеарниот фактор кВ лиганд (RANKL) и остеопротейрин (OPG) беа значително повисоки. Балансот на инфламаторните медијатори: RANKL и OPG е регулиран со глукокортикоиди, витамин Д и естрогени. Wactawski-Wende и сор. ¹²¹ тврдат дека заради можноста витамин Д да ја зголеми густината на алвеоларната коска и да ја намали ресорпцијата, додатоци на витамин Д3 може да се користи при профилакса и третман на пародонтална болест кај жени во постменопаузална возраст.

Во случај на хиповитаминоза на витамин Д, дозирање помалку од 400 IU витамин Д дневно, може да предизвика намалена концентрација на калциум во крвната плазма и зголемена секреција на паратироидниот хормон. Овие метаболни отстапувања се одразуваат со нарушно ремоделирање на коскениот ткиво и можност да се развие секундарен хиперпаратироидизам ¹²³. Препорачаната дневна доза на витамин Д за лица под 70 години изнесува 600 IU, а за луѓе постари од 70 години е 800 U 800 IU ¹²⁴. За време на третманот со недостаток на витамин Д, дневната доза може да се зголеми на 2000 IU, без да се следи 25(OH)D3 концентрација во крвната плазма. Ако дневната доза на витамин Д достигне 40,000 IU, може да се појави хипервитаминоза на витамин Д кај здрави лица. Оваа количина на витамин Д земена дневно подолг временски период го нарушува метаболизмот на калциумот, предизвикува хиперфункција на паратироидната жлезда ¹²⁵ и формира услови за развој на нефролитијаза ¹¹.

Околу 90 IU витамин Д може да се апсорбираат од храна секој ден без консумирање додатоци. Човечкото тело синтетизира приближно 10,000 IU витамин Д под природна сончева светлина. Препорачаната доза витамин Д може да се апсорбира со изложување на лицето, рацете и дланките на природна сончева светлина 2-3 пати неделно, без да се предизвика бледо црвенило на кожата ¹¹.

Hildebolt ја испитувал корелацијата помеѓу дневниот внес додатоци на витамин Д и зголемувањето на 25(OH)D3 концентрација во крвната плазма. Според авторот, консумирањето 200 IU додатоци на витамин Д на ден ја зголемува концентрацијата на 25(OH)D3 во крвната плазма за 10 nmol / L, додека консумирањето 1000-2000 IU го зголемува за 47 nmol / L .

Bashutski и сор. ¹¹ ги објави резултатите од долгорочната клиничка студија каде се изучува корелацијата помеѓу количината на витамин Д во крвната плазма и пародонталните интервенции. Истражувачите утврдиле дека испитаниците со недостаток на витамин Д во крвната плазма покажале помалку ефикасни резултати (пониско ниво на клиничкиот атечмент и промена на длабочината на џеповите) по пародонталната интервенција. Авторите тврдат дека за да се подобрат резултатите по операцијата, се препорачува да се испита нивото на витамин Д во крвта на пациентите и да се избегне недостаток на витаминот со земање суплементи ¹¹.

Alshouibi и сор ⁹⁹. ја проучувал корелацијата помеѓу количината на витамин Д и состојбата на периодонтиум кај 562 постари мажи. Резултатите од студијата покажале дека испитаниците кои примале повеќе од 800 IU витамин Д дневно имаат помал ризик да имаат потешка форма на хронична пародонтопатија (резултатите се базираат на мерење

длабочина на пародонтални џепови, ниво на клинички атечмент, губиток на алвеоларна коска), додека оние кои примаат помалку од 400 IU витамин Д страдаат од понапредно ниво на алвеоларна ресорпција на коските.

Hiremath и сор.¹²⁶ реализирал клинички истражувања со цел за да се докаже антиинфламаторно дејство на витаминот Д врз гингивата. Резултатите покажаа дека дозата од 500-2000 IU на витамин Д е безбедна и ефикасна во третманот на воспаление на гингивалната инфламација. Забележителни резултати се прикажани по три месеци. Резултатите се нотирали по еден месец кога испитаниците примале доза од 2000 IU витамин Д или повисока. Применетите повисоки дози предизвикале промена на концентрацијата на 25 (ОН) D3 во крвната плазма. Додека испитаниците не консумирале витамин Д, концентрацијата се зголемила за 0,87 nmol / L., а пак за време на примената на 500 IU, концентрацијата се зголемила за 32,03 nmol / L. За време на ординирање на 1000 IU, концентрацијата се зголеми за 42,12 nmol / L. Додека пак, за време на администрација на 2000 IU, концентрацијата се зголемила за 74,22 nmol / L [29]. Оваа рандомизирана клиничка студија го демонстрира ефектот на витамин Д врз воспалената гингива и потребната доза на витамин Д за да се постигне позитивен клинички ефект.

Испитувањата на овој план потврдуваат дека витамин Д е значаен во периодонтолошката клиничка пракса, бидејќи учествува во синтеза на протеините што се потребни при формирање на мукозната мембрана. Ова создава физичка бариера и, со тоа, го спречува трансферот на патогени ноксис понатаму во подлабоките ткива. Под овие околности, активирана е антимикробната протеинска синтеза од имуните и епителните клетки, како и неспецифичните имунолошки реакции.

Витаминот Д исто така учествува во специфичниот имунолошки одговор со поттикнување на деструктивниот ефект при хроничната пародонтопатија. Покрај тоа, тој одржува хомеостаза на системско ниво, но и локално на вилична коска¹²⁷.

Неговата улога во литературата е оценета како поливалентна и повеќекратна од повеќе аспекти.

3. Цел на трудот

Тргувајќи од фактот дека крајна цел на секоја пародонтална терапија е корекција на клиничкиот наод, стабилен пародонт, долги ремисии и ретки егзацербации, ја формираме и целта на овој труд:

ОПШТА (ГЕНЕРАЛНА) ЦЕЛ:

Да се проследи ефектот од примената на витамин Д и калциум во третманот на инфракоскените дефекти кај пациенти со хронична пародонтопатија.

СПЕЦИФИЧНИ ЦЕЛИ:

1. Примената на витаминот Д и калциумот во третманот на инфракоскените дефекти кај пациенти со хронична пародонтална болест резултира во позитивен клинички ефект на:

- намалена длабочина на пародонталните џепови;
- корекција на клиничкиот губиток на атачмент;
- редуцирана гингивална инфламација и крварење; и
- добит во коскениот супстрат.

2. Клиничкиот терапевски ефект е поуспешен кај групата испитаници третирани со апликација на витамин Д и калциум.

3. Применетата терапевска постапка (дополнета со витамин Д и калциум) иницира постабилни клинички терапевски ефекти кај сите испитувани клинички параметри во испитуваната група наспроти контролната.

4. Постои позитивна корелација помеѓу клиничкиот наод на групата пациенти третирани со витамин Д и калциум по 6 и 12 недели и групата испитаници третирани без орална суплементација.

4. Материјал и метод на работа

I. Материјал

Материјалот во оваа студија опфати неколку последователни постапки: дизајн на студијата, истражувачки примерок, мерења, социо- демографски статус и конзервативен третман на пародонтот.

A) Дизајн на студијата

Истражувањето е спроведено на Клиниката за болести на устата и пародонтот при Универзитетскиот Стоматолошки клинички центар “Св. Пантелејмон“ во Скопје во соработка со ПЗУ “Дента ЕС“ во Скопје.

Индивидуите кои се дел од студијата се одбрани по случаен избор, од посетителите во ординациите. Сите учесници беа информирани дека се дел од истражувачка постапка која се спроведува во научно истражувачки цели. Од сите е побарано доброволно учество, а согласноста е нотирана писмено со приложен формулар-образец, каде учеството е потврдено со своерачен потпис. Во студијата се опфатени индивидуи од двата пола, без ограничување во возраста и индекс на телесна маса (BMI, ± 2 kg/ m²).

Б) Истражувачки примерок

За спроведување на целта на ова истражување, вклучени се 20 пациенти со дијагностицирана умерена форма на хронична пародонтопатија со присуство на

инфракоскени дефекти. Сите испитаници беа подложени на дополнителна терапија, која беше оирдинирана во облик на суплемент на витамин Д во доза од 400 IЕ и калциум (Са) во доза од 800- 1.200 mg. Оваа група ја оформи испитуваната група.

Дополнителната орална доза кај испитуваната група се администрираше 3 дена пред почеток на интервенција, а целокупниот истражувакиот период опфати време од 6 недели по интервенцијата.

Третманот со витамин Д траеше 45 дена, а со калциум исто така т.е. 45 дена.

Контролната група ја оформија 20 пациенти со дијагностицирана умерена форма на хронична пародонтопатија, кај кои не е ординирана дополнителна терапија со суплемементи од витамин Д и калциум (Са).

Испитуваната и контролната група беа конзервативно третирани со чистење забен камен со ултразвук, во прва фаза и киретирање на пародонтални џебови во втора фаза. Обработката опфати отстранување на субгингивални конкременти, некротичен цемент од тврдиот сид на пароднталниот џеп, отстранување на пролиферираниот епител на мекиот сид, ткивото кое е улцерирно и некротизирано и пупки од пролифериран епител. Истовремено, со киретражата се отстрануваше и патолошката содржина од џепот.

Периодот на следење беше спроведен во три етапи: при прв преглед (0-време), по 6 и 12 недели од третманот.

Изборот на пациентите беше лимитиран со почитување на одредени критериуми за вклучување и исклучување од студијата.

Критериуми за вклучување:

- Пациенти кај кои е дијагностицирана умерена хронична форма на пародонтопатија чија длабочина на PD мерени во најмалку две интерапроксимални точки изнесуваше од 2-5 mm и CAL од 3-6mm;
- Пациенти кои имаат најмалку 1 заб во горна и 2 заби во долна вилица во веќе посочениот пародонтален статус;
- Жени во менопауза (последниот менструален циклус ≥ 5 години); и
- Мажи на возраст до 80 години.

Критериуми за исклучување:

- Пациенти кај кои во последната година била спроведена пародонтална хирургија;
- Спроведен конзервативен пародонтолошки третман како дел од иницијална терапија во последните шест месеци;
- Пациенти кои се лекуваат од дијабетес независно од примената на антидијабетичната терапија;

- Пациенти со системски заболувања, кои примаат лекови кои влијаат на метаболизмот на коските;
- Третман со флуориди најмалку 2 недели во последните 24 месеци;
- Третман со естрогени во последните 6 месеци;
- Третман со бисфосфонати во последните 12 месеци или доживотен третман со бисфосфонати повеќе од 3 години;
- Пациенти со инфективен ендокардитис, вештачки срцеви валвули;
- Бремени жени, доилки, пушачи;
- Пациенти кои се под антибиотски третман и
- Индивидуи со BMI <18,5 или ≥ 33 ; 9.

Дијагнозата беше поставена врз основа на клиничките мерења и анализа на рендген снимка (ортопантомографска). По поставување дијагноза задолжително беше изведена прва (иницијална) фаза како дел од терапевтскиот третман на пародонталната болест.

В) Мерења

Секој учесник во студијата пополни прашалник со кој се обезбедија информации за сопствениот социо- демографски статус. Потоа, на сите учесници беше направен пародонтолошки преглед и земен примерок од крв од венепункција за одредување вредности на витамин Д и калциум.

Г) Социо- демографски статус

Прашалникот беше организиран според потребите на студијата, а вклучи возраст, пол, тежина и висина на испитаникот. BMI се пресметуваше со делење на тежината (претворена во kg), со квадратна висина (претворена во m). За оваа цел беше искористена таблица позајмена од Центарот за дијабетес при УКМЦ во Скопје.

Потоа следеше клиничката фаза.

Д) Клиничка фаза

Првично, кај секој пациент беа отстранети меките и тврдите локални иритирачки фактори, а потоа беше направена обработка на пародонталните џебови. Постапката беше спроведена кај сите пациенти, а на секој пациент беа дадени инструкции во врска со спроведување секојдневна орална хигиена. Сите пациенти после спроведената терапијата беа подложени на контролен преглед после 7 дена, за детална евалуација на пародонтот, независно од мерните временски точки предвидени по 6 и 12 недели. Прегледот, интервенциите и контролите беа спроведени во ПЗУ “ Дента ЕС “ во Скопје. Клиничката проценка и мерењата беа спроведени од еден терапевт во конкретниот случај истражувачот.

II. Метод

Методот на истражување вклучува клинички испитувања, клиничка проценка и следење и спроведување на класичен конзервативен третман.

II. 1 Клиничка проценка и следење

Клиничката проценка и следењата беа изведени во три фази. Првата проценка беше направена при првиот преглед кој е означен како 0- нулта време. Следењето е спроведено во 2 наврата по 6 и 12 недели од спроведениот третман (конзервативен) .

При првиот преглед, по 6 и 12 недели од третманот проценката беше спроведена преку следење на следните параметри:

- А) - индекс на гингивална инфламација според Löe- Silness (GI);
- Б) - индекс на длабочина на пародонтален џеп според O'Learyu (PD);
- В) - индекс на клинички губиток на атачмент според Кл.за БУ Бео(CAL);
- Г) - индекс на крварење при сондирање (BOP)

А) Одредување индекс на гингивална инфламација според Löe- Silness (GI), при кој визуелно ја оценуваме клиничката состојба на гингивата. Критериумите се следни:

- 0 - нормална гингива, бледо розева боја, со цврста и ситно зрнеста конзистенција;
- 1 - блага инфламација, маргиналната гингива е нешто поцрвена, со благ едем, не крвари на блага провокација;
- 2 - умерена инфламација, гингива со црвена боја, со изразен едем на слободната гингива, постои крварење на благ притисок со сонда;
- 3 - јака инфламација, гингива со јасно црвена боја, многу едематозна, со тенденција кон спонтани крварења.

Б) Одредување индекс на длабочина на пародонтален џеп се мери од маргиналната гингива до дното на сулкусот или џебот, по вестибуларната површина на забот, со градуирана сонда со затапен врв. Бодувањето се прави по следниот начин:

- 0 - нема пародонтален џеп;
- 1 - пародонталниот џеп има длабочина до 2 mm;
- 2 - пародонталниот џеп има длабочина од 2-5 mm;
- 3 - пародонталниот џеп има длабочина над 5 mm;

В) Индекс на апикална епителна миграција т.е. клиничко ниво на атачмент според AAP 1999

- 0 - нема клинички губиток на атачмент;
- 1 - губитокот изнесува до 3 mm;
- 2 - губитокот изнесува до 6 mm;

3 - губитокот изнесува над 6 mm;

Г) Индекс на крварење при сондирање (BOP-index)

0 - нема крварење;

1 - крварење од гингивата само на провокација;

2 - спонтани крварења од гингивата.

PD и CAL беа одредувани во шест точки: букално/ лабијално (B/L), лингвално/ палатинално (L/P), мезиолингвално/ палатомезијално (ML/ PM), мезиобукално/ мезиолабијално (MB/ ML), дистолингвално/ дистопалатинално (DL/ DP) и дистобукално/ лабиодистално (DB/LD).

Вредностите за PD и CAL, беа одредувани во нулта време, уште два пати кај секој испитаник по 6 и 12 недели. Ако двете мерења на местото се разликуваше за повеќе од 1 mm, мерењето за тоа место беше повторено до две последователни идентични мерења.

II.2 Клиничка постапка

На делот кој се третираше, се пристапува со темелна обработка на пародонталните џепови ултразвучно и рачно со кирета за пародонтални џебови. После темелната обработка, прв контролен преглед беше наредниот ден, а потоа 7 дена по интервенцијата.

Локално пациентите беа инструктирани устата да ја плакнат два до три пати на ден со 0,12% хлорхексидин глуколат (CHX) 2 недели.

Во секојдневната тоалета се препорачуваше нежно четкање со средно тврда четка за заби. Контролните прегледи се спроведуваа на 6 и 12- неделен интервали. Истите параметри беа проследени од истиот доктор.

На почетокот на третманот, како и по 6 и 12 недели постерапевтски, посочените параметри беа следени, оценети и компарирани помеѓу себе.

II.3 Одредување Витамин Д статус и вредности на калциум во крв

Одредување на вредностите на витамин Д и калциум во крв беа реализирани во биохемиската лабораторија “Авицена“ во Скопје.

За таа цел, беше земен примерок од крв во количина од 5 ml со венепункција од страна на обучен биохемичар за мерење на серумските 25(OH)D нивоа. Серумските 25(OH)D нивоа се измерени со користење на комерцијално достапен апарат COBAS, COBAS E, ELECSYS and PRECICONTROL, за модулarna анализа за квантитативна детерминација за тотален 25- хидроксивитамин Д во човечки серум и плазма. Година на производство 2018, производител Roche Diagnostics.

За оваа студија нивоата на витамин Д се категоризирани како:

Оптимални концентрации

115-200

Задоволителни вредности	75-200
Умерен недостаток	50- 75
Изразен недостаток	< 50

Витаминот Д е одредуван во лабораторијата “Авицена” по методата DCLIA, а е изразуван во nmol/L.

Тест протокол за одредување витамин Д

Процесот започнува со инкубација на примерокот (15 µL) во претретманот. Со помош на реагенсот 1 и 2, врзаниот (25-OH) Д витамин се ослободува од врзувачките протеини со витамин Д. Потоа следи втора инкубација каде се спроведува инкубација на пре- преработениот примерок со рутениум. Се создава обележан протеински врзувачки витамин Д, комплекс помеѓу (25-OH) Д витамин и рутелинираниот протеин. Трета инкубација: по додавање на обложени микрочестички обложени со стрептавидин и (25 - OH) Д витамин етикетиран со биотин, неограничен рутениум протеините кои се врзуваат за витамин Д оформуваат вид на комплекс. Комплексот се состои од протеинот за врзување на рутилираниот витамин Д и биотинираниот (25 - OH) Д витамин, кои се формираат и стануваат врзани за цврстата фаза преку интеракција на биотин и стрептавидин. Во постапката следи, смесата за реакција која се аспирира во мерната ќелија каде што микрочестички се магнетски заробени на површината на електрода. Неврзаните супстанции потоа се отстрануваат со принципот ProCell/ ProCell M. Потоа се применува напон на електродата за потоа да се предизвика хемилуминисцентна емисија која се мери со фотомултиплеер. Читање на резултатите се утврдуваат преку кривата за калибрација која е инструмент специфично генериран со калибрација од 2 точки и обезбедена крива преку реагенсниот бар код или е- баркод.

Одредување вредности на калциум

Јонизираниот калциум е одредуван по методата “ISN” во биохемиската лабораторија “Авицена”.

Референтните вредности за јонизираниот калциум се движат од 1.16=1.36 mmol/L.

ISE или јон селективни електроди е метода каде се користи направа составена од калциум електроди, составени од тело, кое содржи течен внатрешен раствор како полно, со желатиозна органофилна мембрана која содржи разменуваач на калциум јоните. Кога мембраната е во контакт со слободните калцијумови јони, се развива елетричен потенцијал на мембраната. Електричниот потенцијал се мери и споредува со

константна референца на потенцијал, преку стандарден pH/ mV метар или јонометар. Електродата мери единствено слободни калцијумови јони. Согласно Нернст- овата равенка се пресментуваа количината на слободни калцијумови јони.

II.4 Проценти и следење на коскените дефекти

За иследување на коскените дефекти, користен е апарат за снимање Gendex Dental System GX DP- 700, 3D Dental X-ray System, произведен во ноември, 2014, Фиинска.

За анализа на коскените дефекти и споредба по 6 и 12 месеци користен е методот на VixWin Platinum imaging software во користење од декември 2016.

II.5 Сите добиени наоди се статистички анализирани и толкувани

Податоците од истражувањето беа обработени во SPSS верзија 22 и прикажани табеларно и графички. Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии беше направена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерактивни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, и стандардна грешка).

Shapiro-Wilk W тест беше користен за анализа на дистрибуцијата на фреквенцијата на испитуваните варијабли. Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, за одредување на ниво на сигнификантност беше користена корекцијата со Bonferroni.

Pearson Chi square test за хомогеност беше користен за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени атрибутивни варијабли. За анализа на разлика на пропорции беше користен Difference test. Два независни варијабли со неправилна дистрибуција беа споредувани со Mann WhitneyU test. Анализата на два и повеќе зависни нумерички варијабли беше правена со Friedman test и Wilcoxon signed rank test. Меѓусебната зависност помеѓу нумеричките варијабли беше анализирана со Pearson moment correlations.

За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

5. Резултати

Анализата се однесува на резултатите добиени од проспективна рандомизирана клиничка студија за согледување на ефектот од примената на витамин Д и калциум во третманот на инфракоскени дефекти кај пациенти со хронична пародонтална болест. Студијата беше спроведена во 2019 година на Клиниката за болести на устата и пародонтот при Универзитетскиот Стоматолошки клинички центар “Св. Пантелејмон“ во Скопје во соработка со ПЗУ “Дента ЕС“ во Скопје. Со истражувањето, согласно однапред поставените инклузии и ексклузии критериуми, беа опфатени пациенти со дијагностицирана умерена форма на хронична пародонтопатија со присуство на инфракоскени дефекти. Сите селектирани пациенти беа конзервативно третирани со чистење забен камен со ултразвук во прва фаза и киретирање на пародонтални џебови во втора фаза од истражувањето. Пациентите од испитуваната група, за разлика од оние во контролната група, беа дополнително третирани со суплемент витамин Д во доза од 400 IE и калциум (Ca) во доза од 800-1.200 mg. Следењето на пациентите од целиот примерок беше правено во три временски точки и тоа: а) нулто време; б) 6 недели и в) 12 недели од третманот.

7.1. Генерални карактеристики на примерокот

Примерокот за истражувањето го сочинуваа вкупно 60 пациенти со дијагностицирана умерена форма на хронична пародонтопатија со присуство на инфракоскени дефекти и тоа:

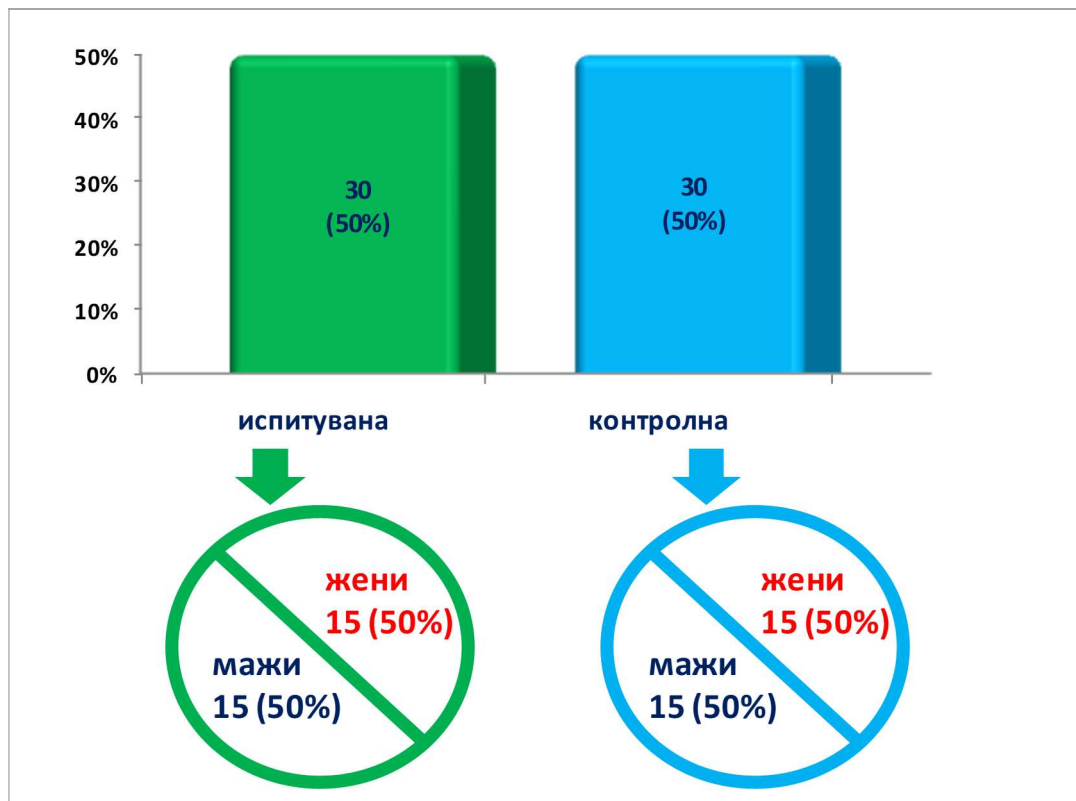
- а) ИСПИТУВАНА група - 30 (50%) пациенти третирани конзервативно + суплемент витамин Д и калциум; и
- б) КОНТРОЛНА група- 30 (50%) пациенти третирани само конзервативно (Табела 1).

Табела 1. Анализа на примерокот според групи и пол

Група		Пол		Вкупно
		мажи	жени	
Испитувана ¹	Број	15	15	30
	%	50%	50%	50%
Контролна ²	Број	15	15	30
	%	50%	50%	50%
Вкупно	Број	30	30	60
	%	50%	50%	100%
¹ конзервативно+ витамин Д и калциум		² конзервативно		

И во двете групи, ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА, застапеноста на испитаниците од машки односно женски пол беше подеднаква и изнесуваше 15 (50%) со однос помеѓу половите од 1:1 (Табела 1). Графичкиот приказ на дескриптивната анализа на примерокот според групи и пол е даден на График 1.

График 1. Дистрибуција на примерокот според групи и пол



7.1.1. Анализа на примерокот според возраст

Анализата на дистрибуцијата на фреквенциите за возраста на пациентите од примерокот изразена во години, укажа на правилна дистрибуција за Shapiro-Wilk $W=0,9606$; $p=0,0505$ (График 2). Согласно утврдената нормална дистрибуција, во понатамошната анализа беа користени параметарски тестови.

Просечната возраст на пациентите во примерокот изнесуваше $42,1 \pm 4,6$ [95% CI (40,9 - 43,3)] години со минимална односно максимална возраст од 33/50 години (Табела 2). Кај испитаниците од испитуваната група, посечната возраст изнесуваше $42,2 \pm 4,9$ [95% CI (40,4 - 44,1)] години, а во контролната група таа изнесуваше $42,1 \pm 4,4$ [95% CI (40,4 - 43,7)] години. Минималната и максималната возраст во испитуваната група изнесуваше 33/50 години, а во контролната група 34/49 години.

Табела 2. Анализа на примерокот според групи и возраст во години

Групи		Statistic	Стан. Грешка Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Возраст	Вкупно				
	Број (N)	60	0	60	60
	Просек (Mean)	42,15	0,59	40,95	43,35
	Стан. девијација (Std. Dev)	4,63	0,29	3,98	5,16
	Минимум (Min)	33			
	Максимум (Max)	50			
	Испитувана ¹				
	Број (N)	30	4	22	38
	Просек (Mean)	42,23	0,89	40,39	44,07
	Стан. девијација (Std. Dev)	4,92	0,45	3,94	5,67
	Минимум (Min)	33			
	Максимум (Max)	50			
	Контролна ²				
	Број (N) жени	30	4	22	38
	Просек (Mean) жени	42,07	0,80	40,42	43,71
	Стан. девијација (Std. Dev)	4,41	0,42	3,47	5,12
	Минимум (Min)	34			
	Максимум (Max)	49			
¹ конзервативно+ витамин Д и калциум			² конзервативно		

Анализата во Табела 3, укажа дека, за $p>0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу ИСПИТУВАНАТА група (третирана конзервативно + витамин Д и калциум) и КОНТРОЛНАТА група (третирана само конзервативно) во однос на возраста на пациентите [t-test (60)=0,138; $p=0,891$].

Табела 3. Independent t-test - споредба на возраст во испитувана и контролна група

	Levene's Test		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% CI of the Differ.	
								Lower	Upper
Equal vari. assumed	0,142	0,708	0,138	58	0,891	0,167	1,207	(2,249)	2,582
Equal vari. not assumed			0,138	57,306	0,891	0,167	1,207	(2,249)	2,583
*сигнификантно за $p < 0,05$									

Графичкиот приказ на дескриптивната анализа на возраста на испитаниците според групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА) е дадена на График 2.

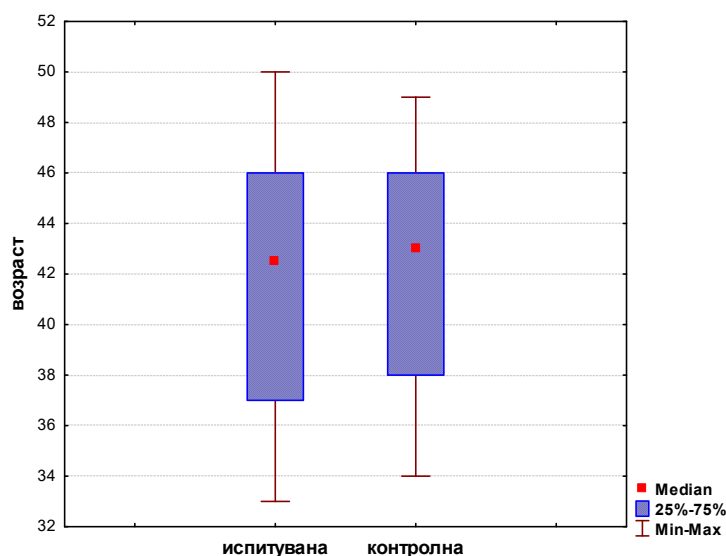


График 2. Анализа на примерокот според возраст и групи

7.1.2. Анализа на примерокот според BMI

Во рамките на истражувањето беше направена анализа на пациентите според групи и добиените вредности за BMI (kg/m^2). Анализата на дистрибуцијата на фреквенциите за BMI укажа на неправилна дистрибуција и во понатамошната анализа беа применети соодветни непараметарски тестови (Shapiro-Wilk $W=0,9455$; $p=0,0097$).

Табела 4. Анализа на примерокот според групи и BMI

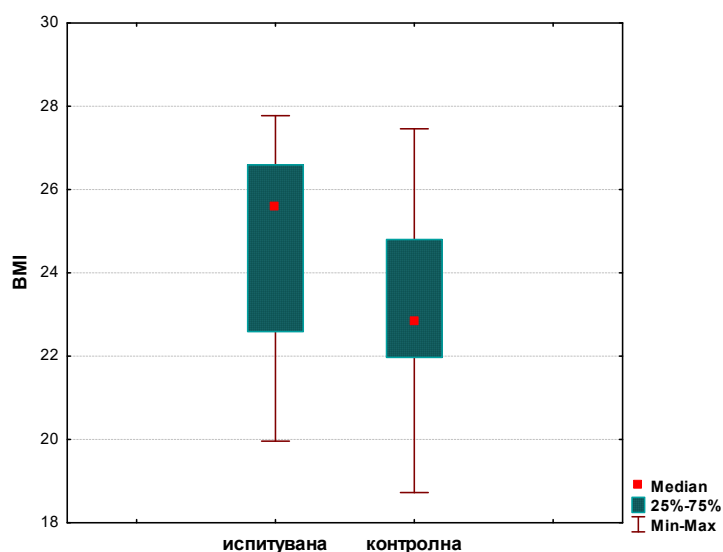
Групи		Statistic	Стан. Грешка Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
BMI	Испитувана ¹				
	Број (N)	30			
	Просек (Mean)	24,56	0,44	23,67	25,46
	Стан. девијација (Std. Dev)	2,39	0,19	1,96	2,69
	Медијана (Median)	25,58			
	Минимум (Min)	19,96			
	Максимум (Max)	27,77			
	Контролна ²				
	Број (N) жени	30			
	Просек (Mean) жени	23,24	0,40	22,42	24,07
	Стан. девијација (Std. Dev)	2,22	0,25	1,65	2,66
	Медијана (Median)	22,83			
	Минимум (Min)	18,73			
	Максимум (Max)	27,46			
¹ конзервативно+ витамин Д и калциум			² конзервативно		

Просечниот BMI во ИСПИТУВАНАТА група изнесуваше $24,6 \pm 2,4$ [95% CI (23,7 - 25,5)] со минимална односно максимална вредност од 19,96/27,77 kg/m², додека во КОНТРОЛНАТА група тој изнесуваше $23,2 \pm 2,2$ [95% CI (22,4 - 24,1)] со минимална односно максимална вредност од 18,73/27,46 kg/m². Во ИСПИТУВНАТА односно КОНТРОЛНАТА група, кај 50% од пациентите BMI беше помал од 25,6 vs. 22,8 kg/m² (Табела 4). Анализата укажа дека, за $p > 0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу ИСПИТУВАНАТА група (третирана конзервативно + витамин Д и калциум) и КОНТРОЛНАТА група (третирана само конзервативно) во однос на висината на BMI на пациентите за Mann-Whitney U Test: $Z=0,022$; $p=0,982$. Ова согледување оди во прилог на исполнување на поставениот инклузионен критериум за висината на индексот на телесна маса во вредносен интервал $<18,5$ или $\geq 33,9$ kg/m².

Табела 5. Споредба на висина на BMI во испитувана и контролна група

Mann-Whitney U Test	¹ ИГ/²КГ
Mann-Whitney U	448,5
Z	(0,022)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,982
¹ конзервативно+ витамин Д и калциум ² конзервативно *сигнификантно за $p < 0,05$	

Графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците според BMI и групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА) е дадена на График 3.



7.1.3. Анализа на примерокот според ниво на калциум и витамин D

Испитаниците од двете групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА) беа анализирани во однос на дистрибуцијата на фреквенциите на добиените вредности за калциум и витамин D. Анализата укажа на комбинации на правилна и неправилна дистрибуција на добиените вредности во нулта време, 6 недели и 12 недели за:

а) калциум Shapiro-Wilk $W=0,7734$; $p=0,0001$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8904$; $p=0,0006$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,8074$; $p=0,0001$; и

б) витамин D за Shapiro-Wilk $W=0,9514$; $p=0,0182$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9634$; $p=0,0688$ vs. Shapiro-Wilk $W=0,9719$; $p=0,0181$. Во понатамошната анализа беа применети соодветни тестови.

Табела 6. Анализа на калциум и витамин Д според групи во три времиња

Параметр и	Испитувана група - ИГ			Контролна група - КГ		
	Mean± SD	Min/Ma x	p	Mean± SD	Min/Ma x	p
Калциум						
нулта	1,16±0,04	1,0/1,2	Friedman Test: N=30; Chi- Square=27,71 7; df=2; p=0,0001*	1,15±0,04	1,0/1,2	Friedman Test: N=30; Chi- Square=21,71 7; df=2; p=0,0001*
6 недели	1,27±0,02	1,2/1,3		1,16±0,03	1,1/1,2	
12 недели	1,34±0,02	1,3/1,4		1,17±0,02	1,1/1,2	
Витамин D						
нулта	71,72±19,3 6	37,9/10 5	Friedman Test: N=30; Chi- Square=60,00 0; df=2; p=0,0001*	71,55±19,2 7	37,0/10 4	Friedman Test: N=30; Chi- Square=47,79 1; df=2; p=0,0001*
6 недели	76,89±20,6 6	41,0/11 5		72,75±19,5 3	38,0/10 6	
	80,71±21,3 1	44,5/12 1		73,62±19,8 1	38,9/11 0	
12 недели						
*сигнификантно за p<0,05						

Во рамките на истражувањето, вредностите на калциум во интервалот 1.16-1.36 mmol/l беа прифатени за нормални (референтни). Во однос на витамин Д беше прифатено:

- 115-200 pmol/L за оптимална концентрација;
- 75-250 pmol/L за задоволителна концентрација;
- 50-75 pmol/l за умерен недостаток на витамин Д; и
- <50 pmol/l за изразен недостаток на витамин Д.

7.1.3.1. Калциум

Во ИСПИТУВАНАТА група (третирана конзервативно + витамин Д и калциум), во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) согледаваме растење на просечното ниво на калциум за консеквентно 1,2±0,04 vs. 1,3±0,02 vs. 1,3±0,02 mmol/l. И во КОНТРОЛНАТА група (третирана само конзервативно), во трите времиња на мерење беше согледано растење на просечното ниво на калциум за консеквентно 1,1±0,04 vs. 1,2±0,03 vs. 1,2±0,02 mmol/l (Табела 6 и График 4).

Генерално и во двете групи, калциумот беше во рамките на референтниот интервал на вредности. Споредбата на нивото на калциум помеѓу трите времиња на мерење, за p<0,05, укажа на сигнификантна разлика и во ИСПИТУВАНАТА и во КОНТРОЛНАТА група (Friedman Chi-Square=27,717; df=2; p=0,0001 vs. Friedman Chi-Square=21,717; df=2; p=0,0001) (Табела 6 и График 4).

Дополнително, во секоја од двете групи беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликата на нивото на калциум во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). Согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 7).

Табела 7. Споредба на ниво на калциум во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Калциум		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
ИГ	Z	(4,793) ^c	(4,792) ^c	(4,797) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
КГ	Z	(0,932) ^c	(4,359) ^c	(2,129) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,352	0,0001*	0,033
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$ базирано на негативни рангови				с.

Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно + витамин Д и калциум, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во нивото на калциум во сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно:

а) 0/6 недели за $Z=4,793$; $p=0,0001$;

б) 0/12 недели за $Z=4,792$; $p=0,0001$; и

в) 6/12 недели за $Z=4,797$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно растење на калциумот од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно највисоко ниво на калциум после 12 недели. Во КОНТРОЛНАТА група сигнификантна разлика во нивото на калциум беше утврдена само 0/12 недели за $Z=4,359$; $p=0,0001$ со сигнификантно највисоко ниво на калциум после 12 недели (Табела 7 и График 4).

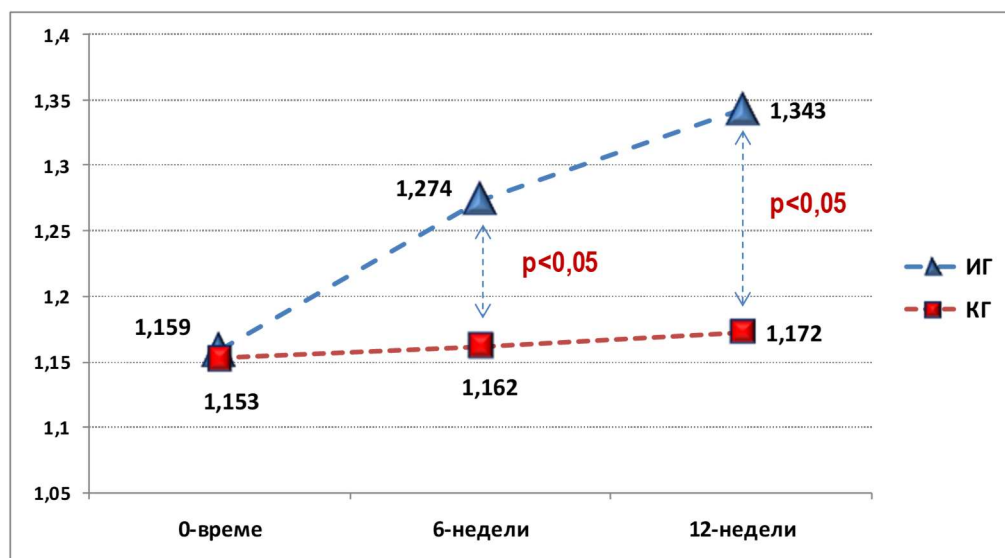
Табела 8. Споредба на ниво на калциум помеѓу групи во две времиња

Mann-Whitney U Test	Калциум	
	6 недели ¹ ИГ/ ² КГ	12 недели ¹ ИГ/ ² КГ
Z	(6,698)	(6,691)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*
*сигнификантно за $p < 0,05$ ¹ ИГ-испитувана група; ² КГ-контролна група;		

Споредбата на нивото на калциум помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (6 недели и 12 недели), за $p < 0,05$, укажа на

сигнификантна разлика и во двете времиња на мерење и тоа во прилог на сигнификантно повисоко ниво на калциум во ИСПИТУВАНАТА група споредено со КОНТРОЛНАТА (Mann-Whitney U Test: $Z=6,698$; $p=0,0001$ по 6 недели и Mann-Whitney U Test: $Z=6,691$; $p=0,0001$ по 12 недели (Табела 8 и График 4).

График 4. Споредба на ниво на калциум помеѓу групи во три времиња



7.1.3.2. Витамин Д

Анализата на нивото на витамин Д во ИСПИТУВАНАТА група (третирана конзервативно + витамин Д и калциум), во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) укажа на растење на просечното ниво за консеквентно $71,7 \pm 19,4$ vs. $76,9 \pm 20,7$ vs. $80,7 \pm 21,3$ nmol/L. И во КОНТРОЛНАТА група (третирана само конзервативно), беше согледано растење на просечното ниво на витамин Д во трите времиња на мерење за консеквентно $71,5 \pm 19,3$ vs. $72,7 \pm 19,5$ vs. $73,6 \pm 19,8$ nmol/L (Табела 6 и График 5).

Споредбата на нивото на витамин Д помеѓу трите времиња на мерење, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика во ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група (Friedman Chi-Square=60,00; $df=2$; $p=0,0001$ vs. Friedman Chi-Square=47,791; $df=2$; $p=0,0001$) (Табела 6 и График 5). Дополнително, во секоја од двете групи, беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликата на нивото на витамин Д во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации

(0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). Согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 9).

Табела 9. Споредба на ниво на витамин Д во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Витамин Д		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
N	Z	(4,787) ^c	(4,785) ^c	(4,786) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
K	Z	(4,459) ^c	(4,721) ^c	(4,494) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$ с. базирано на негативни рангови				

И во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, и во КОНТРОЛНАТА група третирана само конзервативно, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во нивото на витамин Д во сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 0/6 недели за $Z=4,787$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,459$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,785$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,786$; $p=0,0001$; и в) 6 недели/12 недели за $Z=4,787$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,494$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно растење на нивото на витамин Д од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно највисоко ниво после 12 недели (Табела 9 и График 5).

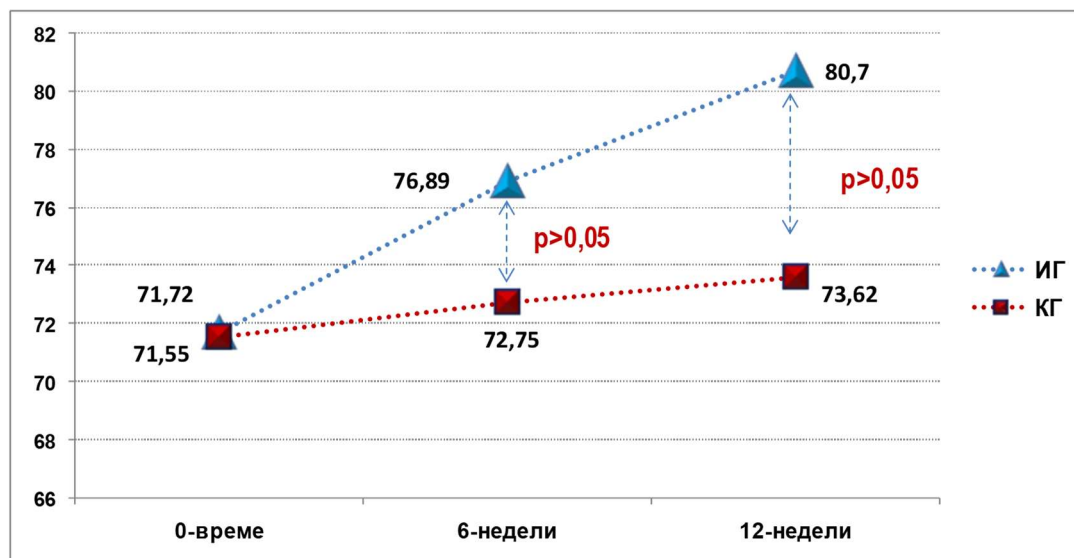
Табела 10. Споредба на ниво на витамин Д помеѓу групи во две времиња

Mann-Whitney U Test	Витамин Д	
	6 недели ¹ ИГ/ ² КГ	12 недели ¹ ИГ/ ² КГ
Z	(0,858)	(1,272)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,391	0,203
*сигнификантно за $p < 0,05$ ¹ ИГ-испитувана група; ² КГ-контролна група;		

Споредбата на нивото на витамин Д помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (6 недели и 12 недели), за $p > 0,05$, укажа на несигнификантно повисоко ниво на витамин Д во ИСПИТУВАНАТА група споредено со КОНТРОЛНАТА (Mann-Whitney U Test: $Z=0,858$; $p=0,391$ по 6 недели и Mann-Whitney U Test: $Z=1,272$; $p=0,203$ по 12 недели (Табела 10 и График 5). Сепак, и после 6 и после 12 недели

од терапијата, нивото на витамин Д во ИСПИТУВАНАТА група беше во задоволителна концентрација споредено со КОНТРОЛНАТА група каде утврдивме умерен недостаток на овој витамин (Табела 6).

График 5. Споредба на ниво на витамин Д помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.2. Индекс на гингивална инфламација и индекс на крварење

Во рамките на истражувањето беше следен индексот на гингивална инфламација според Löe- Silness (IGI) и индексот на крварење при сондирање (BOP). Евалуацијата беше правена во ИСПИТУВАНАТА група (третирана конзервативно + витамин Д и калциум) и КОНТРОЛНАТА група (третирана само конзервативно) во три времиња (0-време, 6 недели и 12 недели од третманот).

7.2.1. Индекс на гингивална инфламација - IGI

Анализата на дистрибуцијата на фреквенциите на индексот на гингивална инфламација - IGI во трите времиња на мерење во примерокот укажа на комбинации од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,9452$; $p=0,0094$ за нулто време, Shapiro-Wilk $W=0,9627$; $p=0,0640$ за 6 недели и Shapiro-Wilk $W=0,9791$; $p=0,3930$ за 12 недели од третманот. Во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови.

Табела 11. Анализа на IGI помеѓу групи - нулта време

IGI ¹	Група	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	30	31,20	936,00	Z=0,315; p=0,753
	контролна	30	29,80	894,00	
¹ индекс на гингивална инфламација за p<0,05 *сигнификантно					

Анализата укажа дека во нулта време, за $p > 0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) во однос на висината на индексот на гингивална инфламација - IGI (Табела 11).

Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на IGI за консеквентно $2,8 \pm 0,2$ vs. $0,8 \pm 0,2$ vs. $0,6 \pm 0,1$. Кај 50% од испитаниците, вредноста на IGI изнесуваше за нулта време $\leq 2,8$ за Median (IQR)=2,8 (2,7-2,9); за 6 недели $\leq 0,8$ за Median (IQR)=0,8 (0,7-0,9) и за 12 недели $\leq 0,7$ за Median (IQR)=0,7 (0,6-0,7). Споредбата на висината на индексот на гингивална инфламација - IGI помеѓу трите времина на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: N=30; Chi-Square=51,254; df=2; $p=0,00001$ (Табела 12 и График 5).

И во КОНТРОЛНАТА група, во трите времиња на мерење беше согледано опаѓање на просечната вредност на IGI за консеквентно $2,8 \pm 0,2$ vs. $1,0 \pm 0,2$ vs. $0,9 \pm 0,2$. Кај 50% пациенти, интензитетот на IGI, беше во нулта врем $\leq 2,8$ за Median (IQR)=2,8 (2,6-2,9); на 6 недели $\leq 1,0$ за Median (IQR)=1,0 (0,8-1,1) и на 12 недели $\leq 0,9$ за Median (IQR)=0,9 (0,8-1,0). Споредбата на индексот на гингивална инфламација - IGI помеѓу трите времина на мерење во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: N=30; Chi-Square=50,779; df=2; $p=0,00001$ (Табела 12 и График 5).

Табела 12. Анализа на IGI во три времиња според групи

IGI ¹		N	$\bar{X} \pm SD$	Min/Max	Percentiles		
					25th	Median	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=51,254; df=2; p=0,00001*							
ИГ ²	0 - време	30	2,81±0,23	2,40/ 3,50	2,67	2,80	2,90
	6 - недели	30	0,81±0,17	0,50/ 1,20	0,70	0,80	0,90
	12 - недели	30	0,65±0,15	0,30/ 0,90	0,57	0,70	0,70
Friedman Test: N=30; Chi-Square=50,779; df=2; p=0,00001*							
КГ ³	0 - време	30	2,78±0,19	2,30/ 3,10	2,60	2,80	2,92
	6 - недели	30	0,99±0,21	0,60/ 1,40	0,80	1,00	1,12
	12 - недели	30	0,94±0,17	0,60/ 0,30	0,80	0,90	1,02
¹ индекс на гингивална инфламација ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група; *сигнификантно за p<0,05							

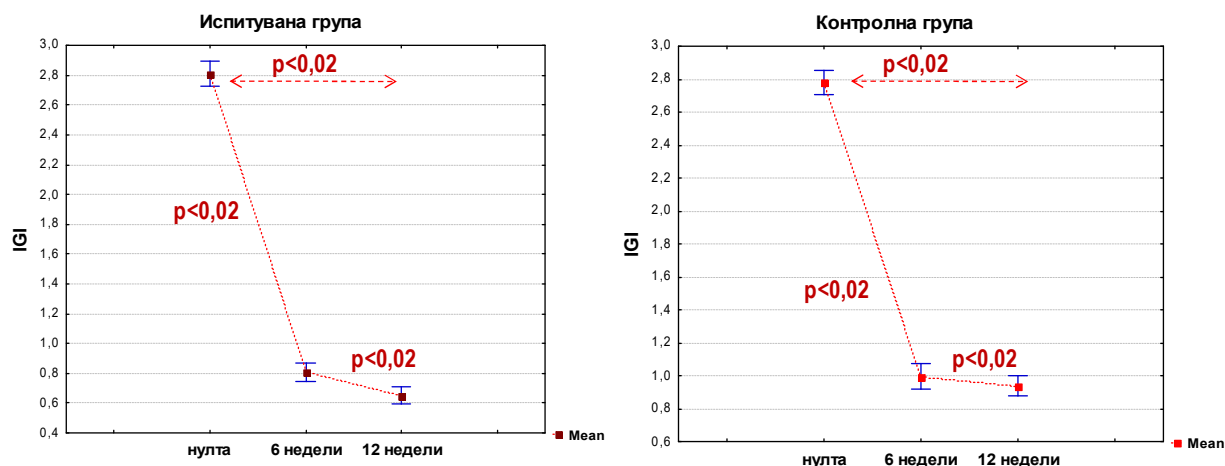
Дополнително, во секоја од двете групи беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на гингивална инфламација - IGI во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,02 (Табела 13).

Табела 13. Споредба на IGI во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на IGI ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
ИГ	Z	(4,795) ^c	(4,797) ^c	(3,624) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
КГ	Z	(4,792) ^c	(4,799) ^c	(2,611) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,009*
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,02 с. базирано на негативни рангови ¹ индекс на гингивална инфламација				

Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, за p<0,02, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на IGI во сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 0/6 недели за Z=4,795; p=0,0001; б) 0/12 недели за Z=4,797; p=0,0001; и в) 6 недели/12 недели за Z=3,624; p=0,0001 во прилог на сигнификантно опаѓање на IGI од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на гингивална инфламација после 12 недели (Табела 13 и График 5).

График 5. Споредба на IGI во три времиња во испитувана и контролна група



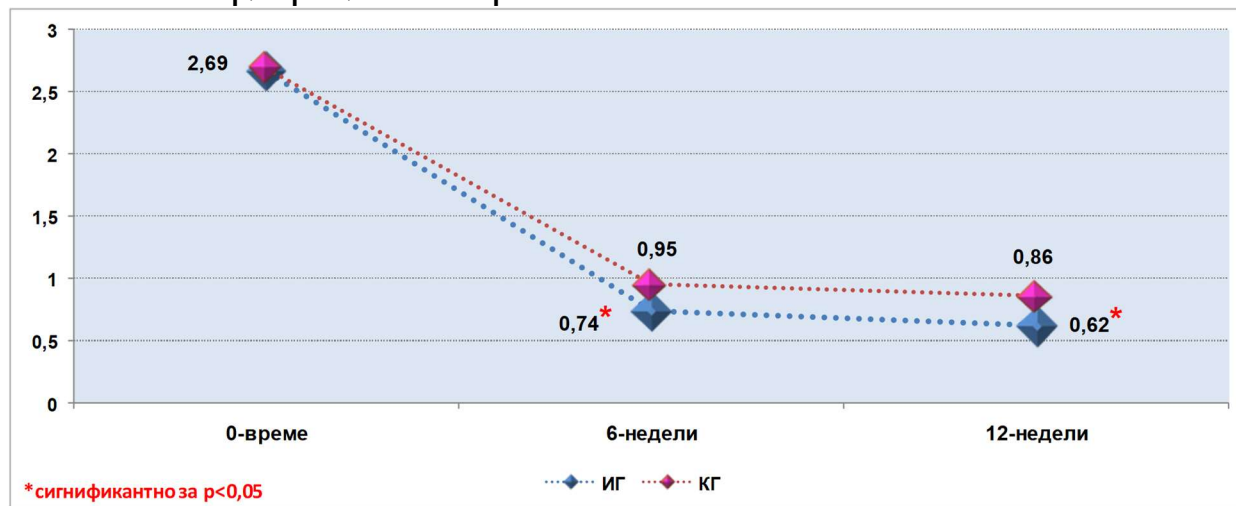
И во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на IGI во трите временски комбинации на мерење и тоа за: а) 0/6 недели за $Z=4,792$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,799$; $p=0,0001$; и в) 6 недели/12 недели за $Z=2,611$; $p=0,009$ во прилог на сигнификантно опаѓање на IGI од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на гингивална инфламација после 12 недели (Табела 13 и График 5).

Табела 14. Споредба на IGI помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на IGI ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	229,500	94,000
Z	(3,301)	(5,317)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001*	0,0001*
¹ индекс на гингивална инфламација *сигнификантно за $p < 0,05$ ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;		

Во Табела 11, погоре во текстот, согледаваме дека во нулта време нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во односно на висината на индексот на гингивална инфламација. Направена беше и споредба на IGI помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (6 недели и 12 недели). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика и во двете времиња на мерење и тоа во прилог на сигнификантно понизок IGI во ИСПИТУВАНАТА група споредено со КОНТРОЛНАТА за Mann-Whitney U Test: $Z=2,525$; $p=0,012$ по 6 недели и Mann-Whitney U Test: $Z=3,603$; $p=0,0001$ по 12 недели (Табела 14 и График 6).

График 6. Споредба на просечниот IGI помеѓу испитувана и контролна група во три времиња на мерење



7.2.2. Индекс на гингивално крварење - BOP

Анализата на примерокот во однос на дистрибуцијата на фреквенциите на индексот на гингивално крварење при сондирање - BOP во трите времиња на мерење укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите за консеквентно: Shapiro-Wilk $W=0,9255$; $p=0,0013$ за нулта време, Shapiro-Wilk $W=0,9277$; $p=0,0016$ за 6 недели и Shapiro-Wilk $W=0,9511$; $p=0,0176$ за 12 недели од третманот. Во понатамошната анализа беа применети непараметарски тестови.

Табела 15. Анализа на BOP помеѓу групи - нулта време

BOP ¹	Група	Број (N)	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
Нулта време	испитувана	30	29,03	871,00	Z=0,659; p=0,511
	контролна	30	31,97	959,00	
¹ индекс на гингивално крварење			*сигнификантно за p<0,05		

Анализата укажа дека во нулта време, за $p > 0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу испитувана и контролна група во однос на висината на индексот на гингивално крварење - BOP (Табела 10). Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на BOP за консеквентно $2,7 \pm 0,2$ vs. $0,7 \pm 0,1$ vs. $0,6 \pm 0,1$. Кај 50% од испитаниците, вредноста на BOP изнесуваше за нулта време $\leq 2,7$ за Median (IQR)=2,7 (2,5-2,9); за 6 недели $\leq 0,7$ за Median (IQR)=0,7 (0,6-0,8) и за 12 недели $\leq 0,6$ за Median (IQR)=0,6 (0,5-0,7). Споредбата на висината на индексот на гингивалното крварење - BOP помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=52,325; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 16 и График 7).

И во КОНТРОЛНАТА група, во трите времиња на мерење беше согледано опаѓање на просечната вредност на BOP за консеквентно $2,7 \pm 0,2$ vs. $0,9 \pm 0,1$ vs. $0,9 \pm 0,1$. Кај 50% пациенти, интензитетот на BOP, беше во нулта врем $\leq 2,7$ за Median (IQR)=2,7 (2,6-2,9); на 6 недели $\leq 0,9$ за Median (IQR)=0,9 (0,9-1,0) и на 12 недели $\leq 0,9$ за Median (IQR)=0,9 (0,8-0,9). Споредбата на индексот на гингивално крварење - BOP помеѓу трите времина на мерење во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=50,829; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 16 и График 7).

Табела 16. Анализа на BOP во три времиња според групи

BOP ¹		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=52,325; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	2,66±0,25	2,00/ 3,00	2,50	2,70	2,90
	6 - недели	30	0,74±0,12	0,60/ 1,00	0,60	0,70	0,80
	12 - недели	30	0,62±0,14	0,40/ 0,90	0,50	0,60	0,70
Friedman Test: N=30; Chi-Square=50,829; df=2; p=0,0001*							
КГ ³	0 - време	30	2,69±0,24	2,00/ 3,00	2,57	2,70	2,90
	6 - недели	30	0,95±0,15	0,70/ 1,30	0,87	0,90	1,00
	12 - недели	30	0,86±0,11	0,70/ 1,10	0,80	0,90	0,92
¹ индекс на гингивално крварење					[*] сигнификантно за p<0,05		
² ИГ-испитувана група;		³ КГ-контролна група;					

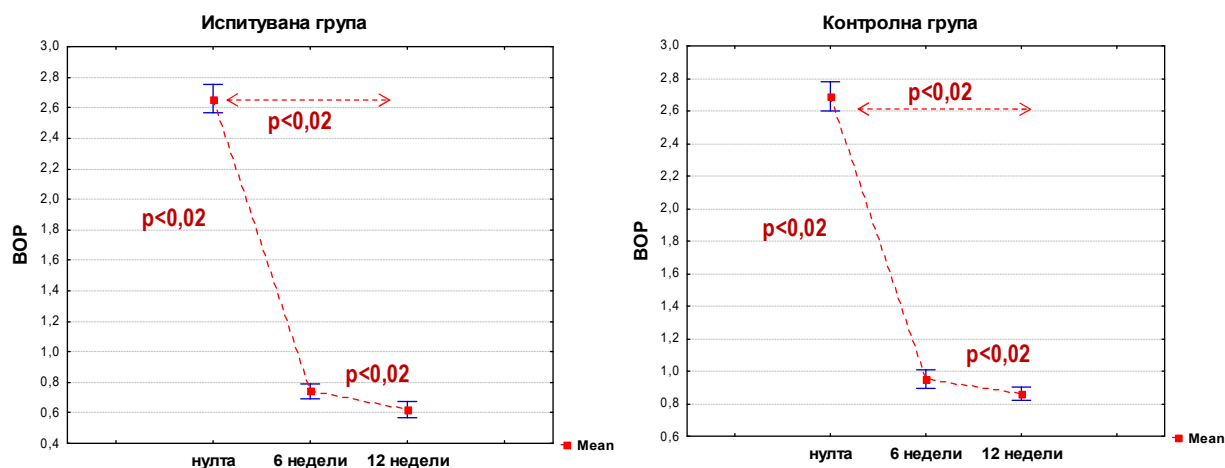
Дополнително, во секоја од двете групи беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на гингивално крварење - BOP во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 17).

Табела 17. Споредба на BOP во три временски комбинации по групи

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на BOP ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
MГ	Z	(4,795) ^c	(4,805) ^c	(3,338) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,001*
KГ	Z	(4,793) ^c	(4,794) ^c	(2,811) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,005*
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$				
с. базирано на негативни рангови			¹ индекс на гингивално крварење	

Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на BOP во сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 0/6 недели за $Z=4,795$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,805$; $p=0,0001$; и в) 6 недели/12 недели за $Z=3,338$; $p=0,001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на BOP од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на гингивално крварење после 12 недели (Табела 17 и График 7).

График 7. Споредба на BOP во три времиња во испитувана и контролна група



И во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на BOP во трите временски комбинации на мерење и тоа за: а) 0/6 недели за $Z=4,793$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,794$; $p=0,0001$; и в) 6 недели/12 недели за $Z=2,811$; $p=0,005$ во прилог на сигнификантно опаѓање на BOP од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на гингивално крварење после 12 недели (Табела 17 и График 7).

Табела 18. Споредба на BOP помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

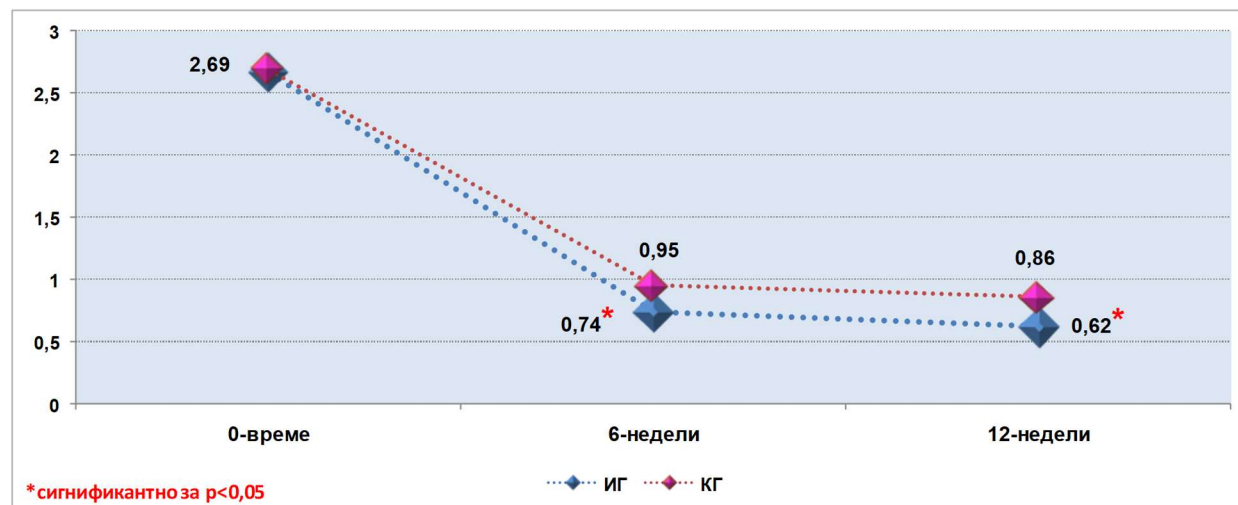
Mann-Whitney U Test	Висина на ВОР ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	128,500	86,000
Z	(4,844)	(5,468)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*

¹индекс на гингивално крварење
*сигнификантно за $p < 0,05$
²ИГ-испитувана група; ³КГ-контролна група;

Погоре во текстот (Табела 10), согледаваме дека во нулта време нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на висината на индексот на гингивално крварење. Направена беше и споредба на ВОР помеѓу ИСПИТУВАНАТА и КОНТРОЛНАТА група во второ и трето време на мерење (6 недели и 12 недели). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика и во двете времиња на мерење и тоа во прилог на сигнификантно понизок ВОР во ИСПИТУВАНАТА група споредено со КОНТРОЛНАТА за Mann-Whitney

U Test: $Z=4,844$; $p=0,0001$ по 6 недели и Mann-Whitney U Test: $Z=5,468$; $p=0,0001$ по 12 недели (Табела 18 и График 8).

График 8. Споредба на просечниот ВОР помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.2.3. Поврзаност на калциумот со гингивална инфламација и гингивално крварење

Во двете групи на пациенти ја анализиравме поврзаноста на нивото на калциум со индексот на гингивалната инфламација (IGI) односно со индексот на гингивалното крварење (BOP). Анализите ги правевме во две временски точки и тоа на 6 и 12 недели од третманот (Табела 19).

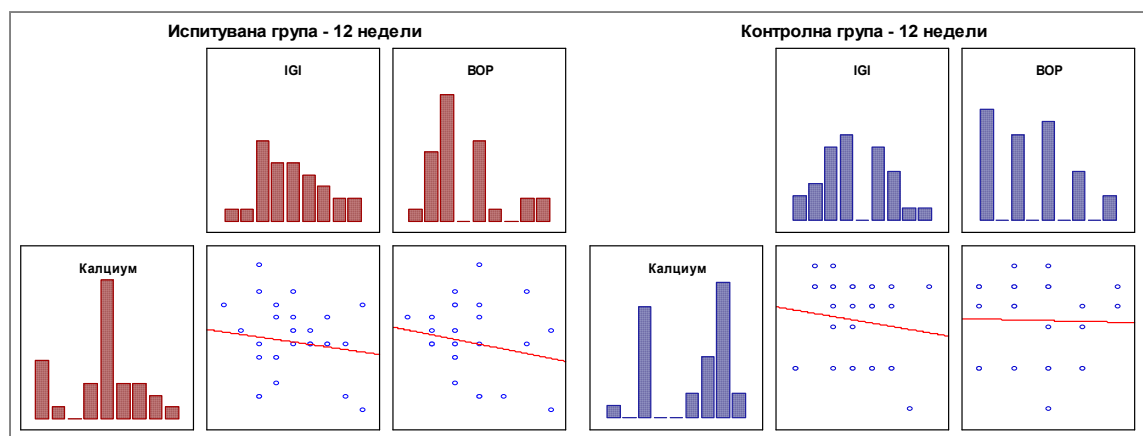
Табела 19. Корелација помеѓу калциум и IGI / BOP по групи во две времиња

Параметар	Калциум - Pearson moment correlations			
	Испитувана група		Контролна група	
	6 недели	12 недели	6 недели	12 недели
IGI	$r(30)=-0,134$; $p=0,474$	$r(30)=-0,312$; $p=0,034^*$	$r(30)=-0,146$; $p=0,441$	$r(30)=-0,224$; $p=0,043^*$
BOP	$r(30)=-0,024$; $p=0,898$	$r(30)=-0,238$; $p=0,041^*$	$r(30)=-0,199$; $p=0,292$	$r(30)=-0,167$; $p=0,377$
*сигнификантно за $p<0,05$				

IGI - Со анализата во двете групи на 6 и на 12 недели од третманот, утврдивме дека зголемувањето на нивото на калциум делува на намалување на индексот на гингивална инфламација (Табела 19 и График 9). После 12 недели од третманот, помеѓу нивото на калциум и IGI постоеше: а) сигнификантна негативна линеарна умерена корелација [$r(30)=-0,312$; $p=0,034$] во ИСПИТУВАНАТА група; и б) сигнификантна негативна линеарна слаба корелација [$r(30)=-0,224$; $p=0,043$] во КОНТРОЛНАТА група. После 12 недели, и во двете групи, со растењето на нивото на калциум сигнификантно се намалуваше индексот на гингивална инфламација, со поголем интензитет на корелација во ИСПИТУВАНАТА група третирана со витамин Д и калциум.

BOP - Со анализата и кај двете групи утврдивме дека со растењето на нивото на калциум доаѓа до намалување на индексот на гингивално крварење на 6 и 12 недели од почетокот на третманот (Табела 19 и График 9). Сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу нивото на калциум и BOP беше утврдена само после 12 недели во ИСПИТУВАНАТА група третирана со витамин Д и калциум - $r(30)=-0,238$; $p=0,041$. Во останатите анализи, за $p>0,05$, согледаната корелацијата беше несигнификантна.

График 9. Корелација помеѓу калциум и IGI /BOP по групи после 12 недели



7.2.4. Поврзаност на витамин Д со гингивална инфламација и гингивално крварење

На 6 и 12 недели од третманот, ја анализиравме и поврзаноста на нивото на витамин Д со индексот на гингивалната инфламација (IGI) односно со индексот на гингивалното крварење (BOP) (Табела 20 и График 10).

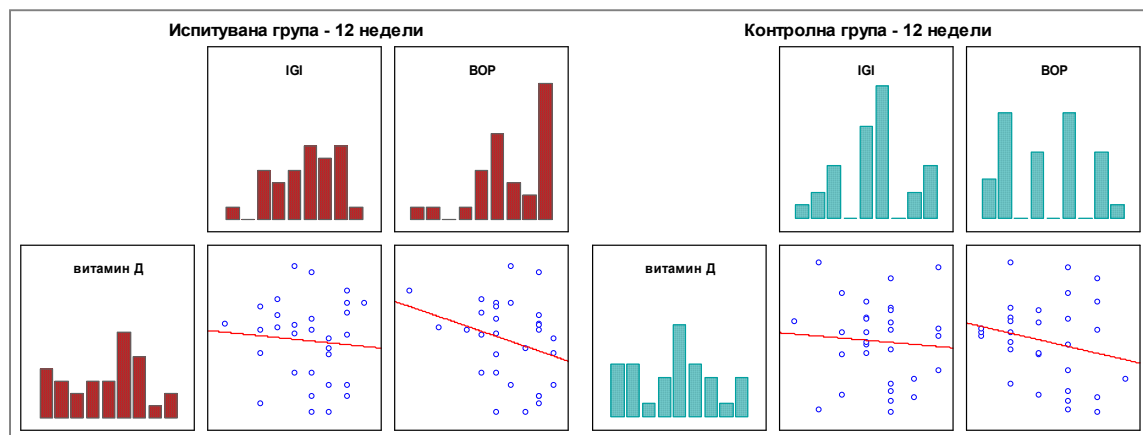
IGI - Со анализата на 6 и на 12 недели од третманот, во двете групи, утврдивме дека зголемувањето на нивото на витамин Д делува на намалување на индексот на гингивална инфламација (Табела 20 и График 10). Во ИСПИТУВАНАТА група, помеѓу нивото на витамин Д и IGI постоеше сигнификантна негативна линеарна јака корелација и после 6 и после 12 недели за консеквентно $r(30) = -0,499$; $p = 0,005$ vs. $r(30) = -0,571$; $p = 0,001$. Во КОНТРОЛНАТА група, беше согледана сигнификантна негативна линеарна умерена корелација [$r(30) = -0,388$; $p = 0,006$] - само после 12 недели. Поголем интензитет на корелација беше согледан во ИСПИТУВАНАТА група третирана со витамин Д и калциум.

Табела 20. Корелација помеѓу витамин Д и IGI / BOP по групи во две времиња

Параметар	Витамин Д - Pearson moment correlations			
	Испитувана група		Контролна група	
	6 недели	12 недели	6 недели	12 недели
IGI	$r(30) = 0,499$; $p = 0,005^*$	$r(30) = -0,571$; $p = 0,001^*$	$r(30) = -0,077$; $p = 0,686$	$r(30) = -0,388$; $p = 0,006^*$
BOP	$r(30) = -0,346$; $p = 0,041$	$r(30) = -0,499$; $p = 0,005^*$	$r(30) = -0,211$; $p = 0,263$	$r(30) = -0,223$; $p = 0,237$
*сигнификантно за $p < 0,05$				

BOP - И кај двете групи, анализата укажа дека со растењето на нивото на витамин Д доаѓа до намалување на индексот на гингивално крварење и на 6 и на 12 недели од почетокот на третманот (Табела 20 и График 10). Сигнификантна линеарна негативна умерена односно јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и BOP беше утврдена после 6/12 недели во ИСПИТУВАНАТА група за консеквентно $r(30) = -0,346$; $p = 0,041$ vs. $r(30) = -0,499$; $p = 0,005$. Согледаната корелацијата во анализите за КОНТРОЛНАТА група, за $p > 0,05$, не беше сигнификантна.

График 10. Корелација помеѓу витамин Ди IGI /BOP по групи после 12 недели



7.3. Индекс на длабочина на пародонтален џеб

Индексот на длабочина на пародонтален џеб беше одредуван според O'Learyu (PD). Евалуацијата беше правена во три времиња (0-време, 6 недели и 12 недели од третманот) во секоја од двете групи - ИСПИТУВАНАТА (третирана конзервативно+витамин Д и калциум) и КОНТРОЛНАТА (третирана само конзервативно). Индексот на длабочина на пародонтален џеб - PD, беше добиван по две последователни мерења во шест точки и беше изразуван во милиметри (мм). Анализата на дистрибуцијата на фреквенциите на индексот на длабочина на пародонтален џеб - PD во примерокот укажа на неправилна дистрибуција на добиените вредности во нулта време и тоа:

1. PD-B/L- букално/лабијално - Shapiro-Wilk $W=0,8558$; $p=0,0001$;
2. PD-P/L- палатинално/лингвално - Shapiro-Wilk $W=0,9273$; $p=0,0015$
3. PD-MB/ML- мезиобукално/мезиолабијално - Shapiro-Wilk $W=0,9486$; $p=0,0133$
4. PD- DB/DL- дистобукално/дистолабијално - Shapiro-Wilk $W=0,9427$; $p=0,0072$
5. PD-MP/ML- мезиопалатинално/мезиолингвално - Shapiro-Wilk $W=0,9548$; $p=0,0263$
6. PD-DP/DL- дистопалатинално/дстолингвално - Shapiro-Wilk $W=0,9364$; $p=0,0035$

Согласно утврдената неправилна дистрибуција на вредностите за индексот на длабочина на пародонталниот џеб во шестте точки на мерење, во понатамошната анализа беа применети непараметарски статистички тестови.

Табела 21. Анализа на PD помеѓу групи - нулта време во шест точки

PD ¹ во нулта време	Група	Број (N)	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
букално/лабијално	ИГ ²	30	30,65	919,50	Z=0,067; p=0,947
	КГ ³	30	30,35	910,50	
лингвално/палатинално	ИГ ²	30	32,38	971,50	Z=0,844; p=0,399
	КГ ³	30	28,62	858,50	
мезиолингвално/палатомезијално	ИГ ²	30	37,05	1111,50	Z=0,937; p=0,703
	КГ ³	30	23,95	718,50	
мезиобукално/мезиолабијално	ИГ ²	30	38,32	1149,50	Z=0,522; p=0,308
	КГ ³	30	22,68	680,50	
дистолингвално/дистопалатинално	ИГ ²	30	42,00	1260,00	Z=0,145; p=0,082
	КГ ³	30	19,00	570,00	
дистобукално/лабиодистално	ИГ ²	30	42,00	1260,00	Z=0,181; p=0,091
	КГ ³	30	19,00	570,00	
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеп за p<0,05 ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;					
					*сигнификантно

Анализата укажа дека во нулта време, за $p > 0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) во однос на длабочината на пародонталниот џеб во шестте точки на мерење (Табела 21).

7.3.1. Индекс на PD - букално/лабијално

Длабочината на пародонталниот џеб беше мерена букално/лабијално - PD-B/L. Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-B/L за консеквентно $4,3 \pm 0,6$ со мин/мак 2,7/5,0 vs. $3,5 \pm 0,6$ со мин/мак 2,2/4,5 vs. $3,3 \pm 0,5$ со мин/мак 2,0/4,0. Споредбата на индексот на PD-B/L помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=60,000; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 22 и График 11).

Опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-B/L во трите времиња на мерење беше согледан и во КОНТРОЛНАТА група за консеквентно $4,3 \pm 0,7$ со мин/мак 2,7/5,0 vs. $3,7 \pm 0,6$ со мин/мак 2,4/4,6 vs. $3,6 \pm 0,6$ со мин/мак 2,4/4,9. Споредбата на индексот на PD-B/L помеѓу трите времиња на мерење во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=50,889; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 22 и График 11).

Табела 22. Анализа на PD-B/L во три времиња според групи

PD-B/L ¹		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=60,000; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	4,33±0,65	2,70/ 5,00	3,87	4,55	4,80
	6 - недели	30	3,49±0,58	2,20/ 4,50	3,27	3,70	3,90
	12 - недели	30	3,27±0,54	2,00/ 4,00	3,00	3,50	3,60
Friedman Test: N=30; Chi-Square=50,889; df=2; p=0,0001*							
КГ ³	0 - време	30	4,31±0,68	2,70/ 5,00	3,85	4,60	4,82
	6 - недели	30	3,66±0,58	2,40/ 4,60	3,40	3,85	4,02
	12 - недели	30	3,60±0,61	2,40/ 4,90	3,25	3,80	4,00
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - букално/лабиално *сигнификантно за p<0,05 ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							

Дополнително, во секоја од двете групи беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на PD-B/L во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,02 (Табела 23).

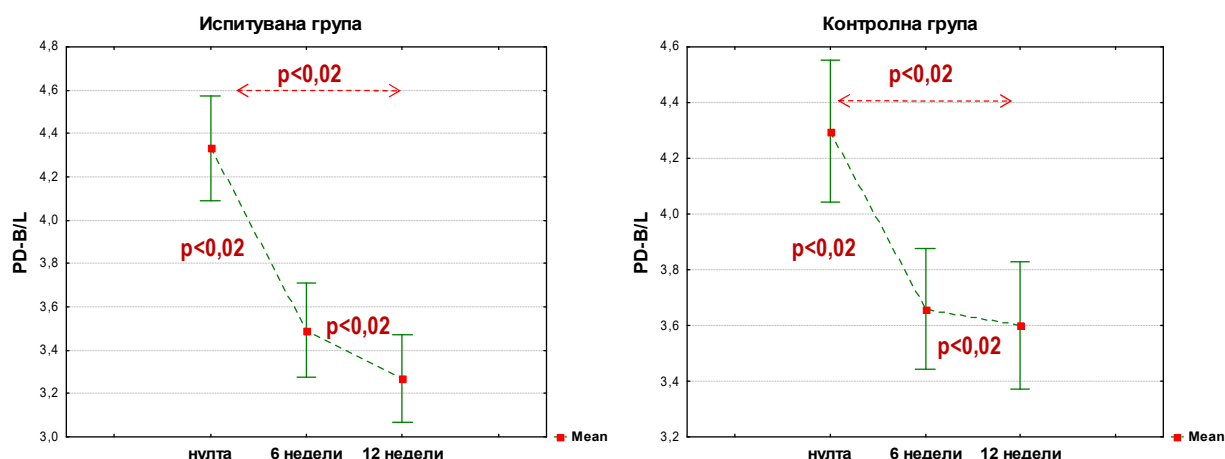
Табела 23. Споредба на PD-B/L во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на PD-B/L ¹		
		6 недели/ нула	12 недели/ нула	12 недели/ 6 недели
ИГ	Z	(4,805) ^c	(4,790) ^c	(4,853) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
КГ	Z	(4,794) ^c	(4,699) ^c	(3,257) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,001*
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,02 с. базирано на позитивни рангови ¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - букално/лабиално				

Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, за p<0,02, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на PD-B/L во сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 0/6 недели за Z=4,805; p=0,0001; б) 0/12 недели за Z=4,790; p=0,0001; и в) 6 недели/12 недели за Z=4,853; p=0,0001 во

прилог на сигнификантно опаѓање на индексот на PD-B/L од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на PD-B/L после 12 недели (Табела 23 и График 11).

График 11. Споредба на PD-B/L во три времиња во испитувана и контролна група



И во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на PD-B/L во трите временски комбинации на мерење и тоа за: а) 0/6 недели за $Z=4,794$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,699$; $p=0,0001$; и в) 6 недели/12 недели за $Z=3,257$; $p=0,001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на индексот на PD-B/L од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на PD-B/L после 12 недели (Табела 23 и График 11).

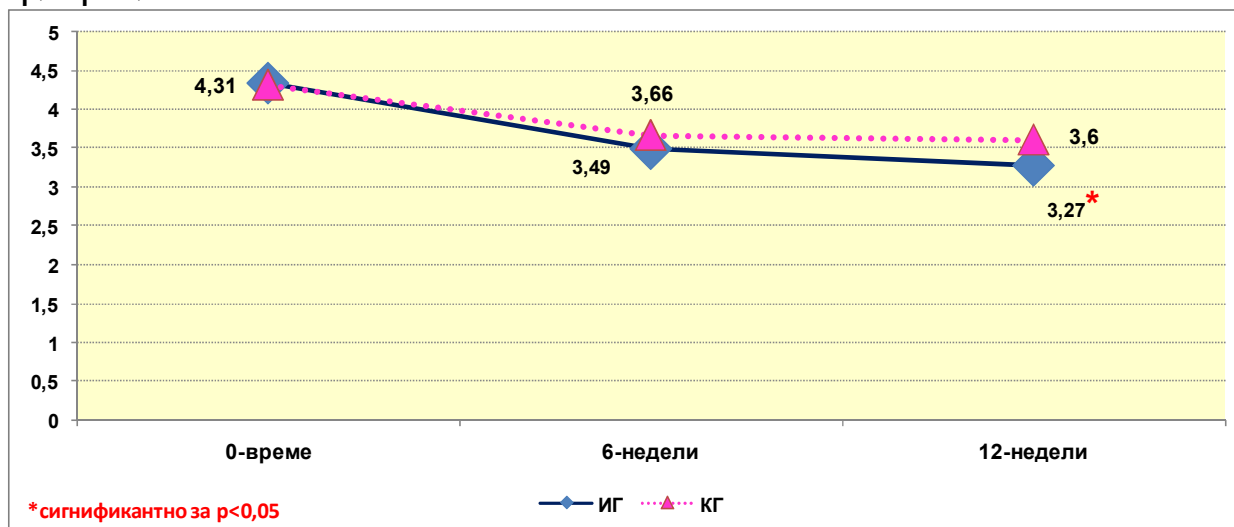
Табела 24. Споредба на PD-B/L помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на PD-B/L ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	338,000	297,500
Z	(1,661)	(2,260)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,097	0,024*
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - букално/лабиално		
*сигнификантно за $p < 0,05$		
² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;		

Во Табела 21, погоре во текстот, согледаваме дека во нулта време нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА) во однос на висината на индексот на PD-B/L. Направена беше и споредба на индексот на PD-B/L помеѓу двете групи во второ и трето време на мерење (после 6 недели и 12 недели од терапијата). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика само после 12 недели и тоа во прилог на сигнификантно понизок индекс на PD-B/L во ИСПИТУВАНАТА група споредено со КОНТРОЛНАТА за Mann-Whitney U Test: $Z=2,260$; $p=0,014$. На второто мерење, после 6

недели од терапијата, не утврдивме сигнификантна разлика во индексот на на PD-B/L помеѓу двете групи (Табела 24 и График 12)

График 12. Споредба на просечниот PD-B/L помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.3.2. Индекс на PD - палатинално/лингвално

Анализиран беше и индексот на длабочината на пародонталниот џеб мерена палатинално/лингвално (PD-P/L) изразена во милиметри.

Табела 25. Анализа на PD-P/L во три времиња според групи

PD-P/L ¹		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=43,316; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	4,17±0,62	2,50/ 5,00	3,77	4,20	4,70
	6 - недели	30	3,52±0,66	2,10/ 5,00	3,17	3,60	3,90
	12 - недели	30	3,27±0,56	2,00/ 4,20	2,97	3,30	3,70
Friedman Test: N=30; Chi-Square=46,990; df=2; p=0,0001*							
КГ ³	0 - време	30	4,05±0,61	2,50/ 5,00	3,57	4,00	4,50
	6 - недели	30	3,48±0,66	2,00/ 4,50	3,00	3,50	4,00
	12 - недели	30	3,45±0,53	2,00/ 4,00	3,00	3,50	4,00
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - палатинално/лингвално *сигнификантно за p<0,05 ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							

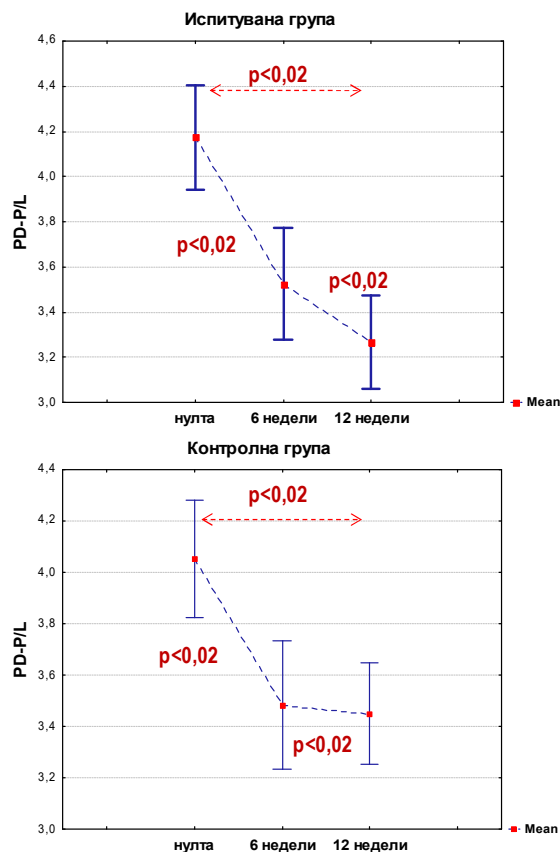
Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-P/L за консеквентно $4,2 \pm 0,6$ со мин/мак 2,5/5,0 vs. $3,5 \pm 0,7$ со мин/мак 2,1/5,0 vs. $3,3 \pm 0,6$ со мин/мак 2,0/4,2 (Табела 25 и График 13). Споредбата на индексот на PD-B/L помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=43,316; $df=2$; $p=0,0001$.

И во КОНТРОЛНАТА група, беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-P/L во трите времиња на мерење за консеквентно $4,0 \pm 0,6$ со мин/мак 2,5/5,0 vs. $3,5 \pm 0,7$ со мин/мак 2,0/4,5 vs. $3,4 \pm 0,5$ со мин/мак 2,0/4,0. Споредбата на висината на индексот на PD-P/L помеѓу трите времиња на мерење во оваа група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=46,990; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 25 и График 13).

Табела 26. Споредба на PD-P/L во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на PD-P/L ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
Σ	Z	(4,497) ^c	(4,686) ^c	(4,113) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Λ	Z	(4,845) ^c	(4,688) ^c	(2,384) ^d
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,017*
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$ с. базирано на позитивни рангови ¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб- палатинално/лингвално				

Во секоја од двете групи, дополнително со Post Hoc Test анализа беше утврдена причината за сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на PD-P/L во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 26).



И во ИСПИТУВАНАТА и во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на PD-P/L во сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 0/6 недели за $Z=4,497$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,845$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,686$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,688$; $p=0,0001$; и в) 6 недели/12 недели за $Z=4,113$; $p=0,0001$ vs. $Z=2,384$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на индексот на PD-P/L од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на PD-B/L после 12 недели (Табела 26 и График 13).

График 13. Споредба на PD-P/L во три времиња по групи

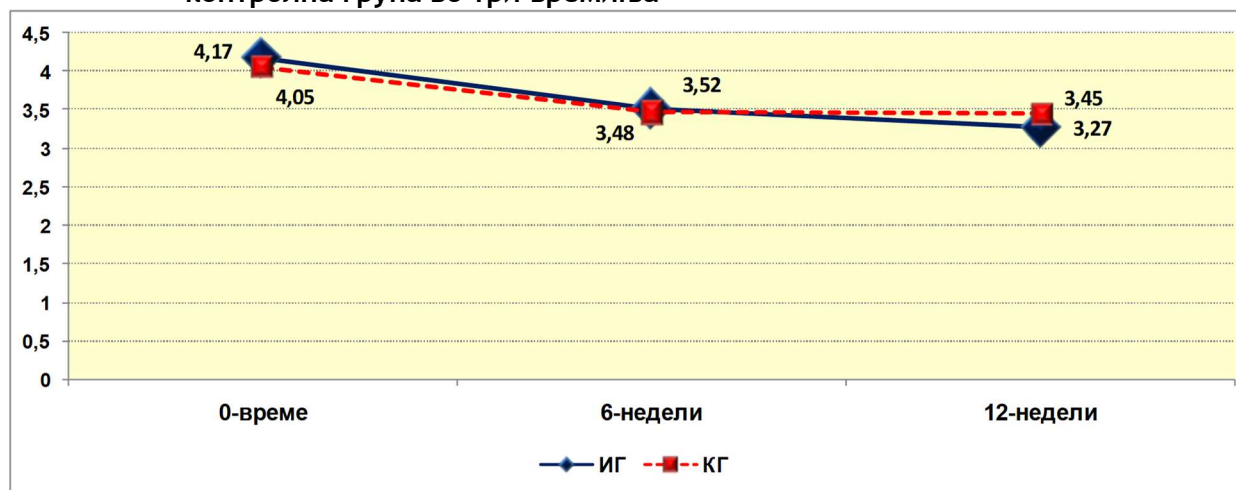
Во Табела 21, погоре во текстот, согледаваме дека во нулта време нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА) во однос на висината на индексот на PD-P/L. Направена беше и споредба на индексот на PD-P/L помеѓу двете групи и во второ и во трето време на мерење (после 6 недели и 12 недели од терапијата).

Табела 27. Споредба на PD-P/L помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на PD-P/L ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	439,000	343,000
Z	(0,164)	(1,589)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,870	0,112
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб- палатинално/лингвално *сигнификантно за $p < 0,05$ ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;		

И при двете мерења, вредноста на индексот на PD-P/L во ИСПИТУВАНАТА група беше понизок од оној во КОНТРОЛНАТА но разликата на беше сигнификантна за $p > 0,05$ (Табела 27 и График 14).

График 14. Споредба на просечниот PD-P/L помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.3.3. Индекс на PD - мезиобукално/мезиолабиално

Беше направена анализа на длабочината на пародонталниот џеб мерена мезиобукално/мезиолабијално (PD-MB/ML). Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-MB/ML за консеквентно $4,2 \pm 0,6$ со мин/мак 2,9/5,0 vs. $3,2 \pm 0,6$ со мин/мак 2,0/4,1 vs. $3,1 \pm 0,5$ со мин/мак 2,0/4,0. Споредбата на индексот на PD-MB/ML помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=39,466; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 28 и График 15).

Табела 28. Анализа на PD-MB/ML во три времиња според групи

PD-MB/ML		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=39,466; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	4,19±0,57	2,90/ 5,00	3,77	4,20	4,70
	6 - недели	30	3,19±0,60	2,00/ 4,10	2,70	3,30	3,70
	12 - недели	30	3,13±0,53	2,00/ 4,00	2,90	3,00	3,50
Friedman Test: N=30; Chi-Square=17,054; df=2; p=0,0001*							
КГ ³	0 - време	30	3,73±0,57	2,50/ 4,500	3,37	4,00	4,00
	6 - недели	30	3,35±0,66	2,00/ 5,00	3,00	3,50	4,00
	12 - недели	30	3,43±0,52	2,50/ 4,50	3,00	3,50	3,80
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - мезиобукално/мезиолабиално							
*сигнификантно за p<0,05							
² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							

И во КОНТРОЛНАТА група, третирана конзервативно, беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-MB/ML во трите времиња на мерење за

консеквентно $3,7 \pm 0,6$ со мин/мак 2,5/4,5 vs. $3,3 \pm 0,7$ со мин/мак 2,0/5,0 vs. $3,4 \pm 0,5$ со мин/мак 2,5/4,5. Анализта во оваа група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика помеѓу трите времина во однос на висината на индексот на PD-MB/ML, за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=17,054; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 28 и График 15).

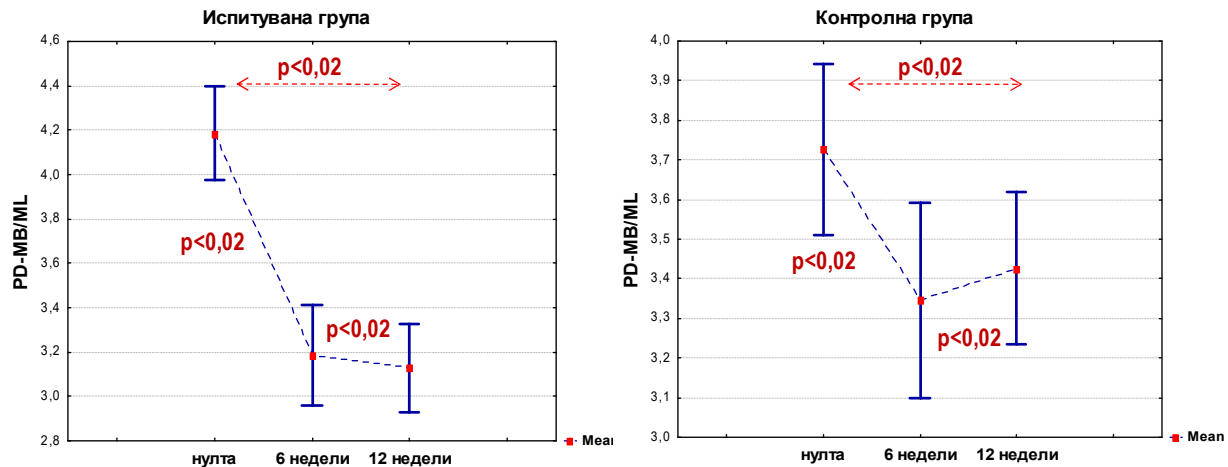
Дополнително, во групите беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на PD-MB/ML во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 29).

Табела 29. Споредба на PD-MB/ML во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на PD-MB/ML ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
ML	Z	(4,724) ^c	(4,686) ^c	(,506) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,613
UL	Z	(2,881) ^c	(3,603) ^c	(1,238) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,216
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$ с. базирано на позитивни рангови ¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - мезиобукално/мезиолабиал				

Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на PD-MB/ML во две од три анализирани комбинации на мерења и тоа за: а) 0/6 недели за $Z=4,724$; $p=0,0001$; и б) 0/12 недели за $Z=4,686$; $p=0,0001$. Забележавме сигнификантно опаѓање на индексот на PD-MB/ML од нулта време до 6 недели. За 6/12 недели не утврдивме сигнификантна разлика во висината на индекс на индексот на PD-MB/ML (Табела 29 и График 15).

График 15. Споредба на PD-MB/ML во три времиња во испитувана и контролна група



И во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на PD-MB/ML во две од трите временски комбинации на мерење и тоа за: а) 0/6 недели за $Z = 2,881$; $p = 0,0001$; и б) 0/12 недели за $Z = 3,603$; $p = 0,0001$. Забележавме сигнификантно опаѓање на индексот на PD-MB/ML од нулта време до 6 недели т.е. при анализата за 6/12 недели утврдивме несигнификантно зголемување на индексот на PD-MB/ML (Табела 29 и График 15).

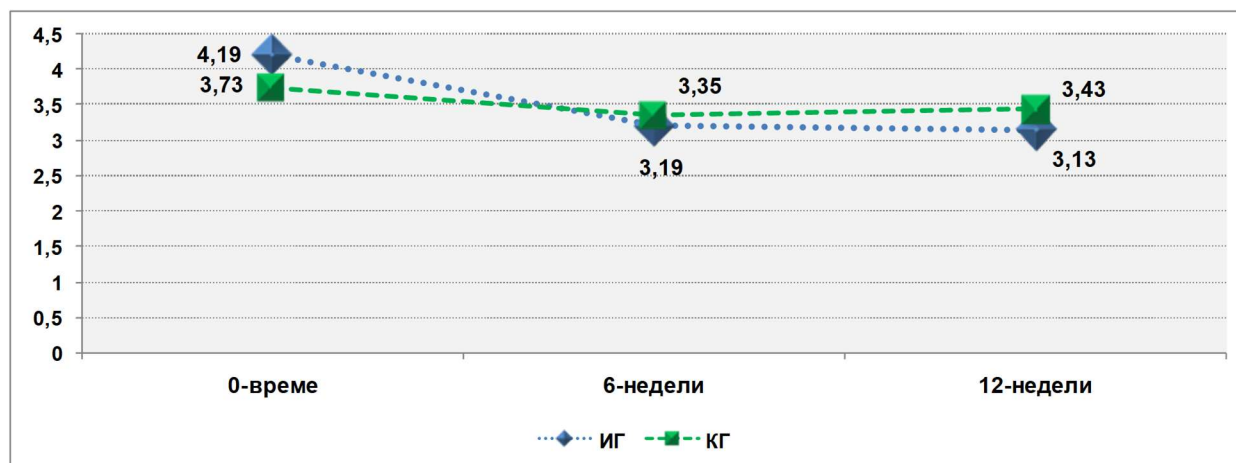
Табела 30. Споредба на PD-MB/ML помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на PD-MB/ML ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	395,500	322,000
Z	(0,813)	(1,937)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,416	0,053
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - мезиобукално/мезиолабиал *сигнификантно за $p < 0,05$ ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;		

Во нулта време немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА) во однос на висината на индексот на PD-MB/ML што го овозаможи споредувањето и во другите времиња (Табела 21). Дополнително направивме споредба на индексот на PD-MB/ML помеѓу двете групи во второ и трето време на мерење (после 6 недели и 12 недели од терапијата) при што за $p > 0,05$, не утврдивме сигнификантна разлика за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z = 0,813$; $p = 0,164$ vs. Mann-Whitney U Test: $Z = 1,937$; $p = 0,053$. И после 6 односно 12 недели од терапијата индексот на PD-MB/ML беше гранично

несигнификантно понизок во ИСПИТУВАНАТА споредено со КОНТРОЛНАТА група (Табела 30 и График 16).

График 16. Споредба на просечниот PD-MB/ML помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.3.4. Индекс на PD - дистобукално/ дистолабијално

Во овој дел од истражувањето анализиран беше индексот на длабочината на пародонталниот џеб мерена дистобукално/дистолабијално (PD-DB/DL) изразена во милиметри.

Табела 31. Анализа на PD-DB/DL во три времиња според групи

PD-DB/DL		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=49,873; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	4,22±0,60	2,60/ 5,00	3,80	4,25	4,80
	6 - недели	30	3,24±0,52	2,00/ 4,00	2,97	3,15	3,50
	12 - недели	30	3,13±0,44	2,00/ 3,80	2,80	3,00	3,35
Friedman Test: N=30; Chi-Square=15,912; df=2; p=0,0001*							
КГ ³	0 - време	30	3,57±0,54	2,50/ 4,00	3,00	4,00	4,00
	6 - недели	30	3,39±0,59	2,00/ 5,00	3,00	3,50	4,00
	12 - недели	30	3,15±0,53	2,00/ 4,00	3,00	3,00	3,50
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - дистобукално/дистолабијално *сигнификантно за p<0,05 ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							

Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-DB/DL за консеквентно $4,2 \pm 0,6$ со мин/мак $2,6/5,0$ vs. $3,2 \pm 0,5$ со мин/мак $2,0/4,0$ vs. $3,1 \pm 0,4$ со мин/мак $2,0/3,8$ (Табела 31 и График 17). Споредбата на индексот на PD-DB/DL помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=49,873; $df=2$; $p=0,0001$.

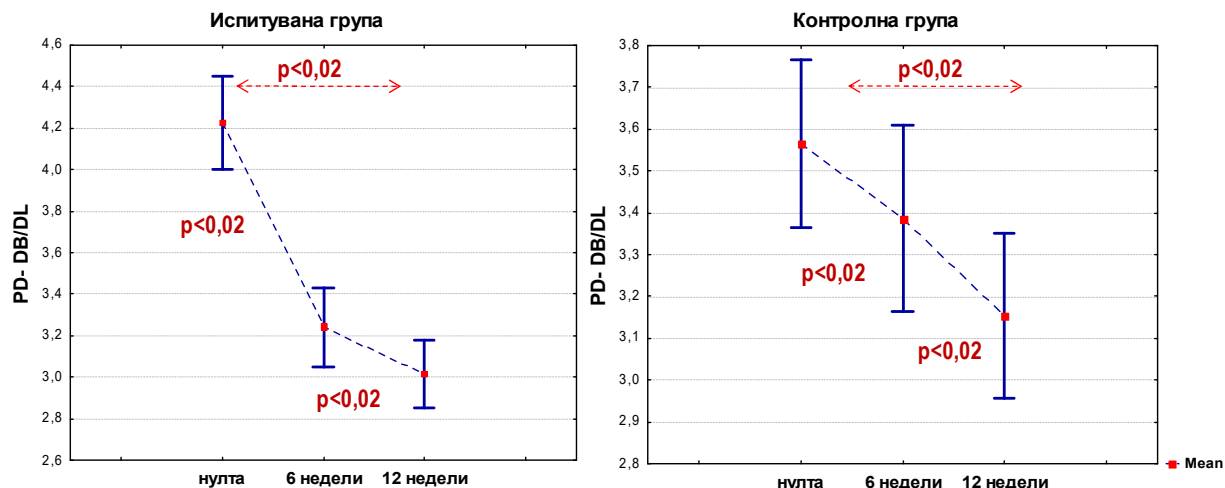
Опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-DB/DL во трите времиња на мерење беше согледано и во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, за консеквентно $3,6 \pm 0,5$ со мин/мак $2,5/4,0$ vs. $3,4 \pm 0,6$ со мин/мак $2,0/5,0$ vs. $3,1 \pm 0,5$ со мин/мак $2,0/4,0$. Споредбата на висината на индексот на PD-DB/DL помеѓу трите времиња на мерење во оваа група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=15,912; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 31 и График 17).

Табела 32. Споредба на PD-DB/DL во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на PD-DB/DL ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
N	Z	(4,706) ^c	(4,785) ^c	(2,468) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,014*
U	Z	(1,758) ^c	(3,520) ^c	(2,678) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,079	0,0001*	0,007*
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$ с. базирано на позитивни рангови ¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - дистобукално/дистолабијално				

Во секоја од двете групи, дополнително со Post Hoc Test анализа беше утврдена причината за сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на PD-DB/DL во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 32).

График 17. Споредба на PD-DB/DL во три времиња по групи



Сигнификантна разлика во висината на индексот на PD-DB/DL, за $p < 0,02$, беше утврдена во ИСПИТУВАНАТА група, во сите три временски комбинации на мерења за консеквентно: 0/6 недели - $Z=4,706$; $p=0,0001$ vs. 0/12 недели - $Z=4,785$; $p=0,0001$ vs. 6/12 недели - $Z=2,468$; $p=0,014$. Во КОНТРОЛНАТА група сигнификантна разлика беше согледана за две временски комбинации и тоа: 0/12 недели - $Z=3,520$; $p=0,0001$ и 6/12 недели - $Z=2,678$; $p=0,007$. Во двете групи анализата укажа на сигнификантно опаѓање на индексот на PD-DB/DL од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на PD-DB/DL после 12 недели. Во КОНТРОЛНАТА група не беше согледана сигнификантна разлика во однос на висината на индексот на PD-DB/DL помеѓу 0/6 месеци (Табела 32 и График 17).

Табела 33. Споредба на PD-DB/DL помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

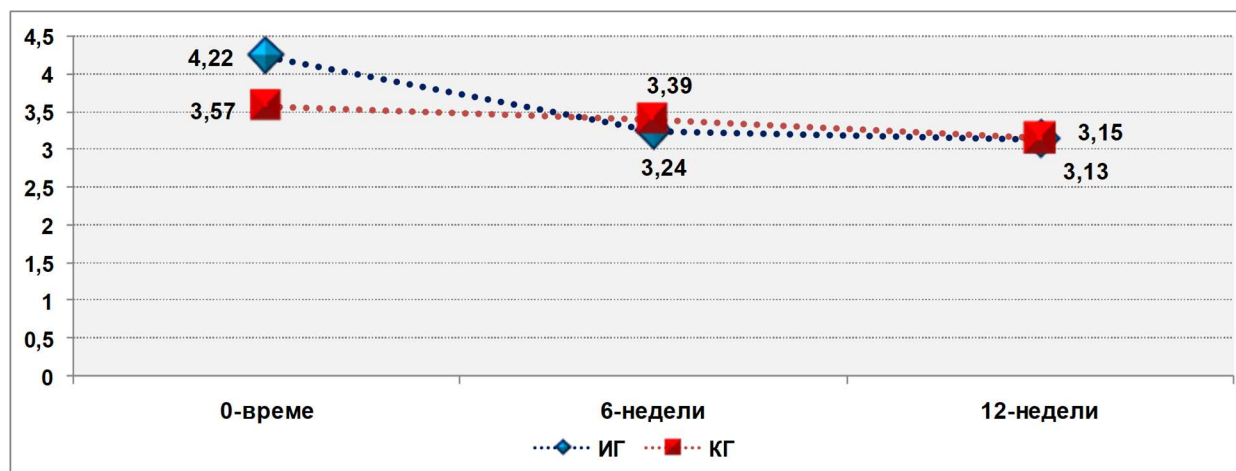
Mann-Whitney U Test	Висина на PD-DB/DL ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	387,500	367,500
Z	(0,944)	(1,265)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,345	0,206

¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - дистобукално/дистолабијално
²сигнификантно за $p < 0,05$
³ИГ-испитувана група; ³КГ-контролна група;

Со анализата не утврдивме постоење на сигнификантна разлика помеѓу двете групи ИСПИТУВАНА (третирана конзервативно+витамин Д и калциум) и КОНТРОЛАНА (третирана конзервативно) во однос на висината на индексот на PD-DB/DL. И при двете мерења,

вредноста на индексот на PD-DB/DL во ИСПИТУВАНАТА група беше понизок од оној во КОНТРОЛНАТА но разликата не беше сигнификантна за $p > 0,05$ (Табела 33 и График 18).

График 18. Споредба на просечниот PD-DB/DL помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.3.5. Индекс на PD - мезиопалатинално/мезиолингвално

Во рамките на анализата на длабочината на пародонталните џебови, направено беше и мезиопалатинално/мезиолингвално - PD-MP/ML мерење со презентирање на добиените резултати во милиметри.

Табела 34. Анализа на PD-MP/ML во три времиња според групи

PD-MP/ML ¹		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=49,019; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	4,16±0,53	2,70/ 4,80	3,77	3,77	4,25
	6 - недели	30	3,15±0,54	2,00/ 4,00	3,17	2,87	3,00
	12 - недели	30	2,90±0,39	2,00/ 3,50	2,97	2,50	3,00
Friedman Test: N=30; Chi-Square=1,663; df=2; p=0,435							
КГ ³	0 - време	30	3,25±0,52	2,00/ 4,00	3,00	3,00	3,50
	6 - недели	30	3,22±0,56	2,50/ 4,20	2,87	3,00	3,57
	12 - недели	30	3,09±0,49	2,00/ 4,00	3,00	3,00	3,50
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - мезопалатинално/мезолингвално							
² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							
*сигнификантно за p<0,05							

Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-MP/ML за консеквентно 4,2±0,5 со мин/мак 2,7/4,8 vs. 3,1±0,5 со мин/мак 2,0/4,0 vs. 2,9±0,4 со мин/мак 2,0/3,5 (Табела 34 и График 19). Споредбата на индексот на PD-MP/ML помеѓу трите времина на мерење во оваа група, за p<0,05, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: N=30; Chi-Square=49,019; df=2; p=0,0001.

Причината за сигнификантноста беше анализирана со Post Hoc Test во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели) и ниво на сигнификантност од p<0,02 (Табела 35). Утврдена беше сигнификантна разлика во висината на индексот на PD-MP/ML во сите три анализирани комбинации за консеквентно: а) 0/6 недели за Z=4,674; p=0,0001; б) 0/12 недели за Z=4,788; p=0,0001; в) 6/12 недели за Z=2,746; p=0,0001 во прилог на сигнификантно опаѓање на индексот на PD-MP/ML од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на PD-MP/ML после 12 недели

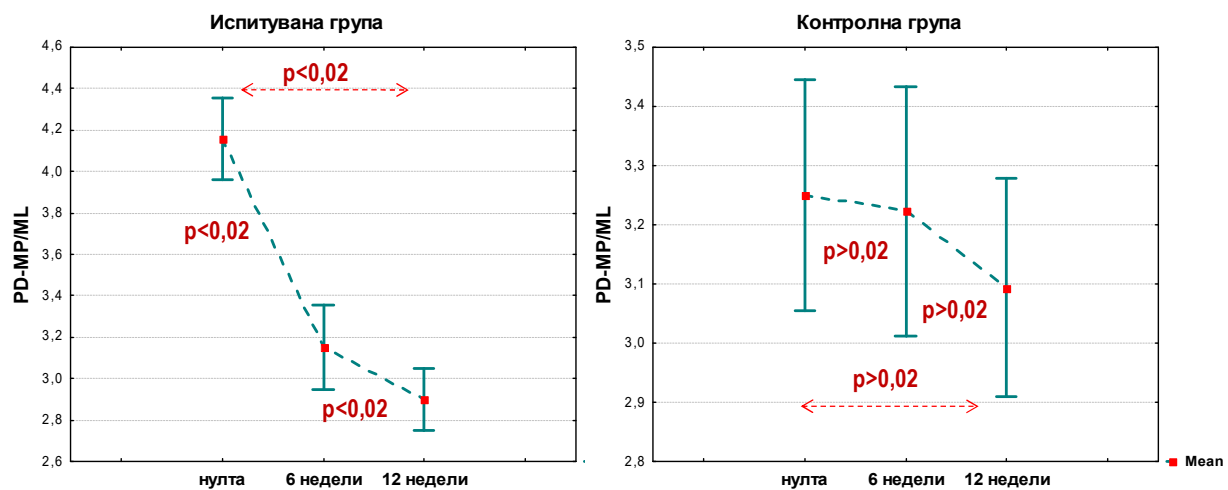
Табела 35. Споредба на PD-MP/ML во испитувана група во

три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на PD-MP/ML ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
N	Z	(4,674) ^c	(4,788) ^c	(2,746) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$ с. базирано на позитивни рангови ¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб- мезопалатинално/мезолингвално				

Во КОНТРОЛНАТА група индексот на PD-MP/ML се движеше од $3,2 \pm 0,5$ со мин/мак 2,0/4,0 во нулто време до $3,1 \pm 0,5$ со мин/мак 2,0/4,0 во 12-та недела. Во оваа група не беше утврдена статистички сигнификантна разлика помеѓу индексот на PD-MP/ML во трите времиња на мерење за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=1,663; $df=2$; $p=0,435$ (Табела 35 и График 19).

График 19. Споредба на PD-MP/ML во три времиња по групи



Анализата направена во КОНТРОЛНАТА група, укажа на несигнификантно опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-MP/ML во трите времиња на мерење за а) 0/6 недели - $3,2 \pm 0,5$ со мин/мак 2,0/4,0; б) 0/12 недели $3,2 \pm 0,6$ со мин/мак 2,5/4,2; и в) 6/12 недели - $3,1 \pm 0,5$ со мин/мак 2,0/4,0 за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=1,663; $df=2$; $p=0,435$ (Табела 34 и График 19).

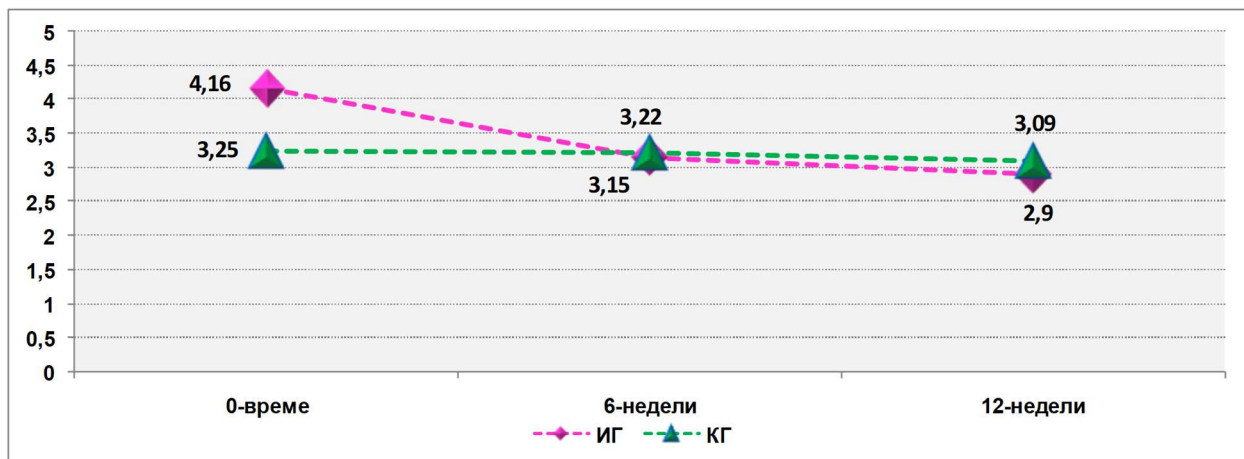
Табела 36. Споредба на PD-MP/ML помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на PD-MP/ML ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	423,000	350,500
Z	(0,413)	(1,581)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,680	0,114

¹индекс на длабочина на пародонтален џеб- мезопалатинално/мезолингвално
²ИГ-испитувана група;
³КГ-контролна група;
*сигнификантно за $p < 0,05$

Во Табела 14, погоре во текстот, согледаваме дека во нулта време нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛАНА) во однос на висината на индексот на PD-MP/ML. Направена беше и дополнителна споредба на индексот на PD-MP/ML помеѓу двете групи во второ и во трето време на мерење (после 6 недели и 12 недели од терапијата). И при двете мерења, вредноста на индексот на PD-MP/ML во ИСПИТУВАНАТА група беше несигнификантно понизок од оној во КОНТРОЛНАТА група за консеквентно $p=0,680$ vs. $p=0,114$ (Табела 36 и График 20).

График 20. Споредба на просечниот PD-MP/ML помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.3.6. Индекс на PD - дистопалатинално/ дистолингвално

Анализиран беше и индексот на длабочината на пародонталниот џеб мерена дистопалатинално/дистолингвално (PD-DP/DL) изразена во милиметри. Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, во трите времиња на мерење (0-

време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-DP/DL за консеквентно $4,1 \pm 0,5$ со мин/мак 2,9/4,9 vs. $3,1 \pm 0,5$ со мин/мак 2,0/4,4 vs. $2,8 \pm 0,4$ со мин/мак 2,0/3,5 (Табела 37 и График 21). Споредбата на индексот на PD-DP/DL помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на статистички сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=45,784; $df=2$; $p=0,0001$.

Табела 37. Анализа на PD-DP/DL во три времиња според групи

PD-DB/DL		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=45,784; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	4,14±0,52	2,90/ 4,90	3,70	4,20	4,50
	6 - недели	30	3,13±0,52	2,00/ 4,40	2,95	3,00	3,50
	12 - недели	30	2,78±0,41	2,00/ 3,50	2,50	3,00	3,00
Friedman Test: N=30; Chi-Square=1,355; df=2; p=0,508							
КГ ³	0 - време	30	3,20±0,52	2,00/ 4,00	3,00	3,00	3,50
	6 - недели	30	3,22±0,57	2,00/ 4,50	3,00	3,35	3,50
	12 - недели	30	3,08±0,40	2,00/ 4,00	3,00	3,00	3,50
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - дистопалатинално/дистолингвално							
² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							
*сигнификантно за p<0,05							

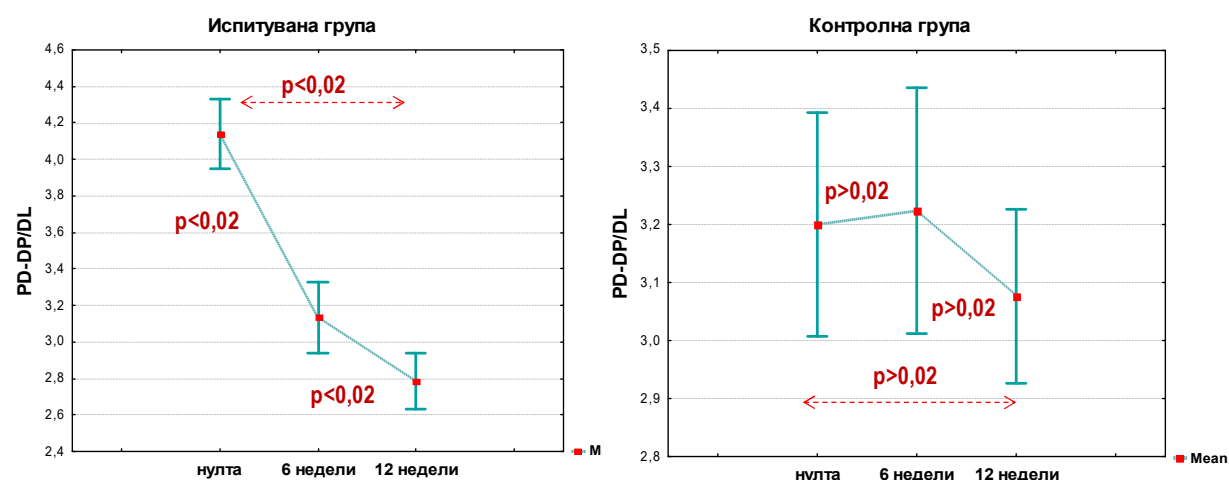
Во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, анализата на просечната вредност на индексот на PD-DP/DL укажа негово благо покачување на 6 недели споредено со нулта време, а потоа негово опаѓање со несигнификантно најниска вредност после 12 недели од терапијата. Вредностите во трите времиња на мерење изнесуваа консеквентно $3,2 \pm 0,5$ со мин/мак 2,0/4,0 vs. $3,2 \pm 0,6$ со мин/мак 2,0/4,5 vs. $3,1 \pm 0,4$ со мин/мак 2,0/4,5. Споредбата на висината на индексот на PD-DP/DL помеѓу трите времиња на мерење во оваа група, за $p > 0,05$, укажаа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=1,355; $df=2$; $p=0,508$ (Табела 37 и График 21).

Табела 38. Споредба на PD-DP/DL во испитувана група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на PD-DP/DL ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
N	Z	(4,576) ^c	(4,787) ^c	(3,062) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,002*
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$ с. базирано на позитивни рангови ¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - дистопалатинално/дистолингвално				

Дополнително со Post Hoc Test анализа беше утврдена причината за сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на PD-DP/DL во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 38).

График 21. Споредба на PD-DP/DL во три времиња по групи



Сигнификантна разлика во висината на индексот на PD-DP/DL, за $p < 0,02$, беше утврдена во ИСПИТУВАНАТА група, во сите три временски комбинации на мерења за консеквентно: 0/6 недели - $Z=4,576$; $p=0,0001$ vs. 0/12 недели - $Z=4,787$; $p=0,0001$ vs. 6/12 недели - $Z=3,062$; $p=0,002$ (Табела 38 и График 21).

Табела 39. Споредба на PD-DP/DL помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на PD-DP/DL ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	105,000	398,000
Z	(0,218)	(0,794)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,071	0,427

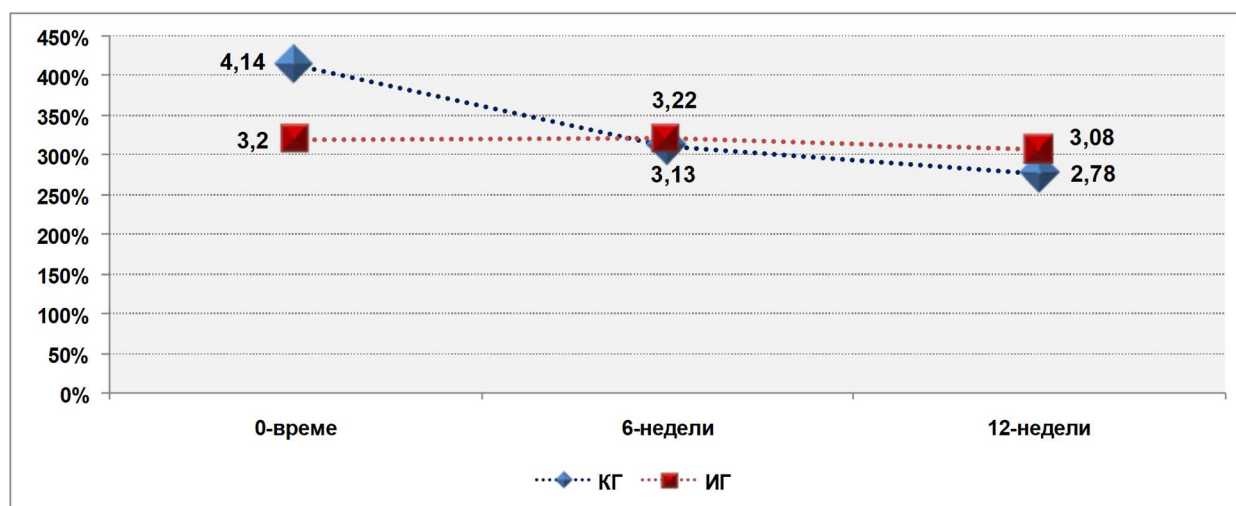
¹ индекс на длабочина на пародонтален џеб - дистопалатинално/дистолингвално

²ИГ-испитувана група; ³КГ-контролна група;

*сигнификантно за $p < 0,05$

Со анализата не утврдивме сигнификантна разлика помеѓу двете групи ИСПИТУВАНА (третирана конзервативно+витамин Д и калциум) и КОНТРОЛАНА (третирана конзервативно) во однос на висината на индексот на PD-DP/DL. И при двете мерења, вредноста на индексот на PD-DP/DL во ИСПИТУВАНАТА група беше несигнификантно понизок од оној во КОНТРОЛНАТА за $p > 0,05$ (Табела 39 и График 22).

График 22. Споредба на просечниот PD-DP/DL помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.3.7. Сумирана промена на индекс на PD по групи, во шест точки

Во овој дел направивме сумиран приказ на промената на индексот на длабочината на пародонталниот џеб по групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА). Анализата ја опфати секоја од шестте точки на мерење поединечно, а се однесуваше за периодот нулта, 6 недели и 12 недели (Табела 40).

Табела 40. Промена на индекс на PD според групи во шест точки на мерење и во три времиња

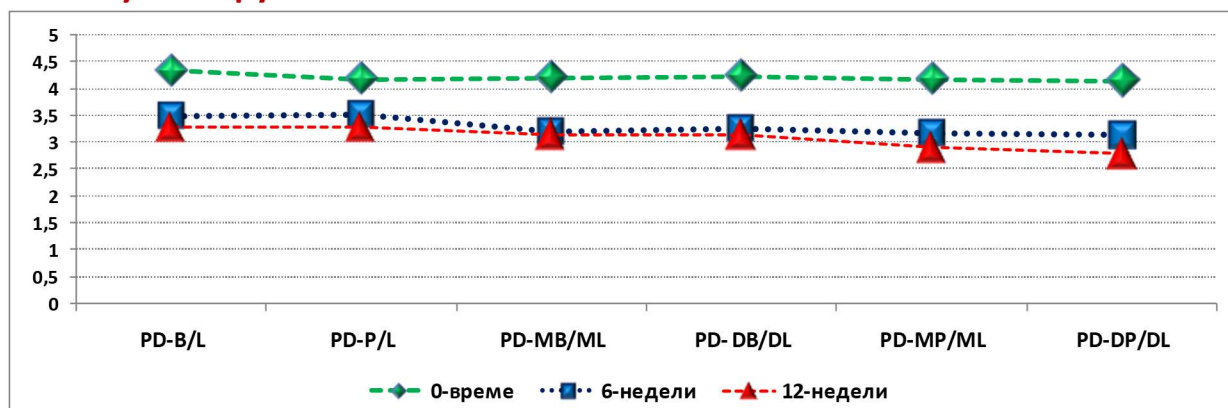
Точки на мерење	Индекс на длабочина на пародонтален џеб - PD					
	Испитувана група - ИГ			Контролна група - КГ		
	6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели	6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
PD-B/L	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,001*
PD-P/L	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,017*
PD-MB/ML	0,0001*	0,0001*	0,613	0,0001*	0,0001*	0,216
PD- DB/DL	0,0001*	0,0001*	0,014*	0,079	0,0001*	0,007*
PD-MP/ML	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,749	0,250	0,183
PD-DP/DL	0,0001*	0,0001*	0,002*	0,988	0,343	0,230
*сигнификантно за $p < 0,05$						

Испитувана група - согледаваме дека во групата третирана конзервативно+витамин Д и калциум проемната на индексот на длабочина на парадонталниот џеб е сигнификантна во сите шест временски точки на мерење и во сите временски комбинации на споредба и тоа во прилог на сигнификантно најниска вредност после 12 недели. Во оваа група на пациенти, не беше утврдена сигнификантна разлика единствено помеѓу висината на индексот PD-MB/ML при споредбата на 12/6 недела (Табела 40).

Контролна група - во оваа група каде пациентите беа третирани само конзервативно проемната на индексот на длабочина на парадонталниот џеб беше сигнификантна во четири точки на мерење (PD-B/L; PD-P/L; PD-MB/ML; и PD- DB/DL) во сите временски комбинации на споредба освен во однос на висината на индексот PD-MB/ML при споредбата на 12/6 недела и индексот PD- DB/DL при споредбата на 0/6 недели. Во оваа група за $p > 0,05$, не утврдивме сигнификантна разлика во длабочината на парадонталниот џеб во две точки на мерење како PD-MP/ML и PD-DP/DL и тоа во сите испитувани временски комбинации на споредба (Табела 40).

Графичкиот приказ на промената на индексот на длабочина на парадонталниот џеб според групи во шест точки на мерење и три времиња е даден на График 23.

Испитувана група



Контролна група

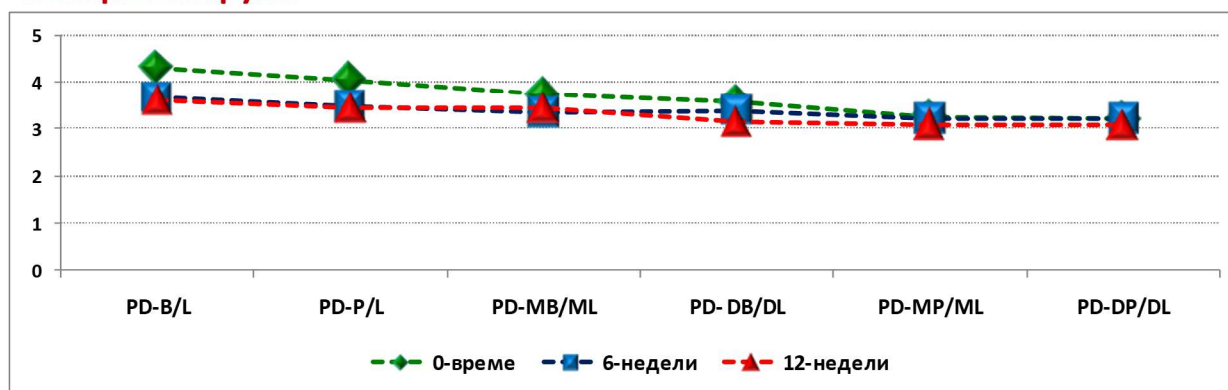


График 23. Промена на индекс PD според групи во шест точки на мерење и три времиња

7.3.8. Поврзаност на калциумот и витамин Д со индекс на PD

Во двете групи на пациенти ја анализираваме поврзаноста на нивото на калциум/ витамин Д со индексот на длабочина на пародонталниот џеб мерен во шест точки за период од 6 и 12 недели од третманот (Табела 41-42).

7.3.8.1. Поврзаност со калциум

Анализата на меѓусебната поврзаност помеѓу индексот на пародонтален џеб во шест точки на мерење и нивото на калциум во две времиња е дадено во Табела 41 и График 24.

Табела 41. Корелација помеѓу калциум и индекс на PD по групи во две времиња

Параметари на	Калциум - Pearson moment correlations
---------------	---------------------------------------

PD	Испитувана група		Контролна група	
	6 недели	12 недели	6 недели	12 недели
PD-B/L	$r(30)=-0,023$; $p=0,903$	$r(30)=-0,273$; $p=0,144$	$r(30)=-0,058$; $p=0,757$	$r(30)=-0,193$; $p=0,306$
PD-P/L	$r(30)=-0,062$; $p=0,746$	$r(30)=-0,418$; $p=0,021^*$	$r(30)=-0,056$; $p=0,770$	$r(30)=-0,245$; $p=0,191$
PD-MB/ML	$r(30)=-0,134$; $p=0,480$	$r(30)=-0,212$; $p=0,261$	$r(30)=-0,029$; $p=0,880$	$r(30)=-0,184$; $p=0,329$
PD- DB/DL	$r(30)=-0,255$; $p=0,893$	$r(30)=-0,242$; $p=0,198$	$r(30)=-0,068$; $p=0,721$	$r(30)=-0,216$; $p=0,253$
PD-MP/ML	$r(30)=-0,116$; $p=0,541$	$r(30)=-0,198$; $p=0,294$	$r(30)=-0,069$; $p=0,716$	$r(30)=-0,277$; $p=0,146$
PD-DP/DL	$r(30)=-0,032$; $p=0,865$	$r(30)=-0,028$; $p=0,884$	$r(30)=-0,185$; $p=0,329$	$r(30)=-0,271$; $p=0,147$
*сигнификантно за $p<0,05$				

- 6 недели од третманот, за $p>0,05$, во двете групи постои несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу нивото на калциум и индексот на PD - со растењето на нивото на калциум несигнификантно се намалувахе индексот на PD во секоја од шесте точки на мерење.
- 12 недели од третманот, регистриравме сигнификантна линеарна негативна јака корелација само во ИСПИТУВАНАТА група и тоа помеѓу нивото на калциум и индексот PD-P/L [$r(30)=-0,418$; $p=0,021$]. Регистрираната корелација беше негативна т.е. со растење на нивото на калциум сигнификантно се намалувахе индексот на PD-P/L.
- 12 недели од третманот, поврзаноста на нивото на калциум со сите индекси на пародонталниот џеб (со исклучок на PD-P/L), за $p>0,05$, укажа на несигнификантна линеарна негативна корелација - со растењето на нивото на калциум несигнификантно се намалувахе вредноста на индексите на PD во останатите пет точки.

7.3.8.2. Поврзаност со витамин Д

Анализата на меѓусебната поврзаност помеѓу индексот на продонтален џеб во шест точки на мерење и нивото на витамин Д во две времиња е дадено во Табела 42 и График 24.

- 6 и 12 недели од третманот, во двете групи, постои линеарна негативна корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот PD - со растењето на нивото на витамин Д се намалувахе индексот на PD во сите точки.

- 6 недели од третманот, во ИСПИТУВАНАТА група, согледаваме сигнификантна линеарна негативна умерена/јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот PD - со растењето на нивото на витамин Д сигнификантно се намалуваа индексите на PD во пет точки (PD-B/L, PD-P/L, PD-MB/ML, PD-DB/DL, PD-DP/DL за консеквентно $r(30)=-0,433$; $p=0,017$ vs. $r(30)=-0,473$; $p=0,008$ vs. $r(30)=-0,435$; $p=0,016$ vs. $r(30)=-0,381$; $p=0,038$ vs. $r(30)=-0,421$; $p=0,021$). Сигнификантна корелација не беше согледана само помеѓу нивото на витамин Д и индексот на PD-MP/ML ($r(30)=-0,266$; $p=0,155$).
- 12 недели од третманот, во ИСПИТУВАНАТА група, согледаваме сигнификантна линеарна негативна умерена/јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот PD во сите шест точки на мерење (PD-B/L, PD-P/L, PD-MB/ML, PD-DB/DL, PD-MP/ML, PD-DP/DL за консеквентно $r(30)=-0,453$; $p=0,012$ vs. $r(30)=-0,441$; $p=0,015$ vs. $r(30)=-0,406$; $p=0,026$ vs. $r(30)=-0,431$; $p=0,018$ vs. $r(30)=-0,501$; $p=0,005$ vs. $r(30)=-0,564$; $p=0,001$).

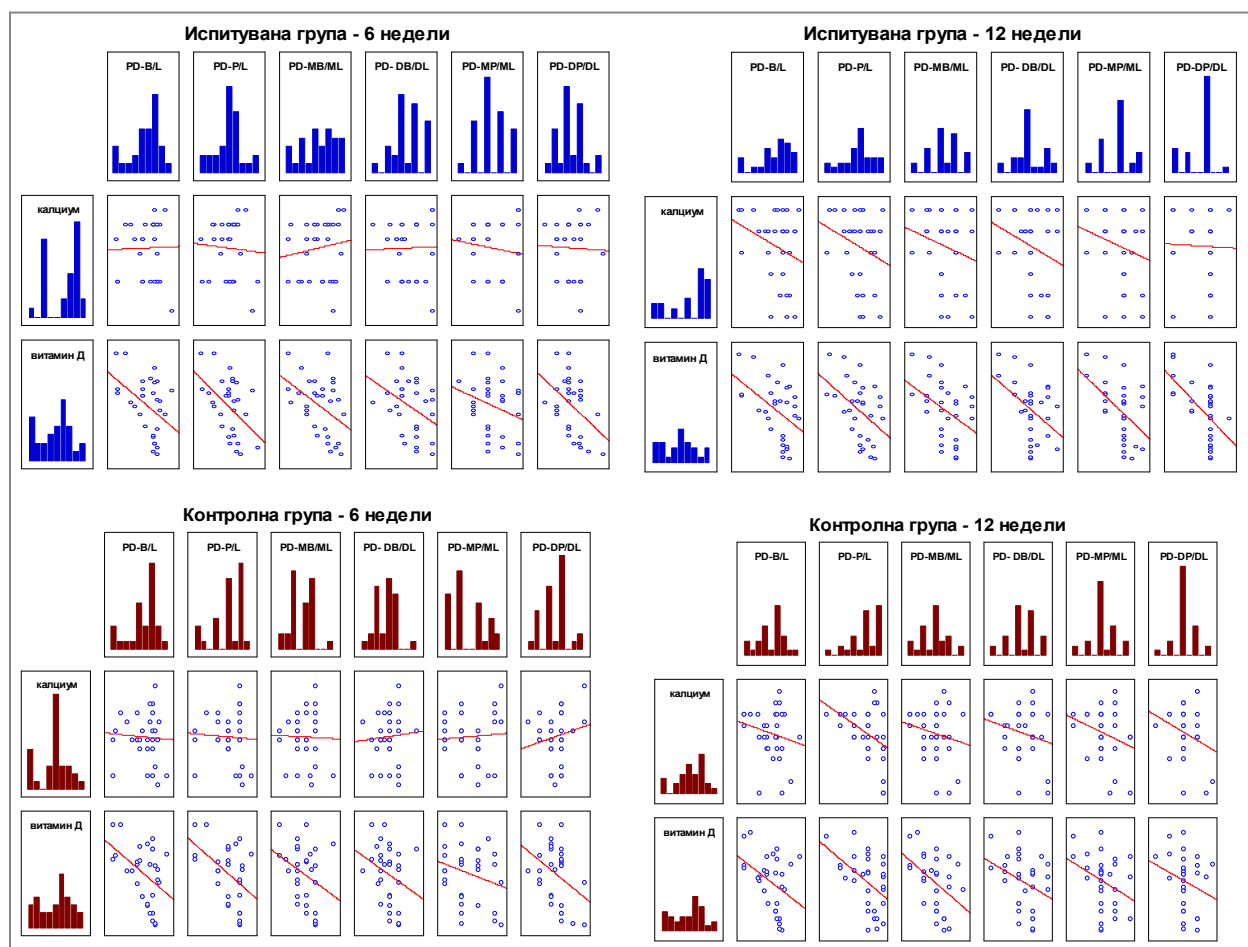
Табела 42. Корелација помеѓу витамин Д и индекс на PD по групи во две времиња

Параметар	Витамин Д - Pearson moment correlations			
	Испитувана група		Контролна група	
	6 недели	12 недели	6 недели	12 недели
PD-B/L	$r(30)=-0,433$; $p=0,017^*$	$r(30)=-0,453$; $p=0,012^*$	$r(30)=-0,434$; $p=0,018^*$	$r(30)=-0,387$; $p=0,035^*$
PD-P/L	$r(30)=-0,473$; $p=0,008^*$	$r(30)=-0,441$; $p=0,015^*$	$r(30)=-0,457$; $p=0,011^*$	$r(30)=-0,475$; $p=0,008^*$
PD-MB/ML	$r(30)=-0,435$; $p=0,016^*$	$r(30)=-0,406$; $p=0,026^*$	$r(30)=-0,311$; $p=0,095$	$r(30)=-0,439$; $p=0,015^*$
PD-DB/DL	$r(30)=-0,381$; $p=0,038^*$	$r(30)=-0,431$; $p=0,018^*$	$r(30)=-0,273$; $p=0,145$	$r(30)=-0,333$; $p=0,072$
PD-MP/ML	$r(30)=-0,266$; $p=0,155$	$r(30)=-0,501$; $p=0,005^*$	$r(30)=-0,254$; $p=0,176$	$r(30)=-0,324$; $p=0,081$
PD-DP/DL	$r(30)=-0,421$; $p=0,021^*$	$r(30)=-0,564$; $p=0,001^*$	$r(30)=-0,363$; $p=0,049^*$	$r(30)=-0,243$; $p=0,196$
*сигнификантно за $p<0,05$				

- 6 недели од третманот, во КОНТРОЛНАТА група, регистриравме сигнификантна линеарна негативна јака/умерена корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот PD во три точки (PD-B/L, PD-P/L, PD-DP/DL за консеквентно $r(30)=-0,434$; $p=0,018$ vs. $r(30)=-0,457$; $p=0,011$ vs. $r(30)=-0,363$; $p=0,049$). Во овие точки, длабочината на пародонталниот џеб сигнификантно се намалуваше со зголемувањето на нивото на витамин Д.

- 12 недели од третманот, во КОНТРОЛНАТА група, согледаваме сигнификантна поврзаност на нивото на витамин Д со три индекси на пародонталниот џеб (PD-B/L, PD-P/L, PD-MB/ML за консеквентно $r(30)=-0,387$; $p=0,035$ vs. $r(30)=-0,475$; $p=0,008$ vs. $r(30)=-0,439$; $p=0,015$). Во секоја од останатите три точки, со растењето на нивото на витамин Д несигнификантно се намалуваа и индексите на PD (PD-DB/DL, PD-MP/ML и PD-DP/DL).

График 24. Корелација помеѓу калциум и витамин Д со индекс на PD по групи во две времиња



7.4. Индекс на клинички губиток на атачмент

Индексот на клинички губиток на атачмент односно миграција на епителен припој беше одредуван според Кл.за БУ Бео (CAL). Евалуацијата беше правена во три времиња (0-време, 6 недели и 12 недели од третманот) во секоја од двете групи - ИСПИТУВАНАТА (третирана конзервативно+витамин Д и калциум) и КОНТРОЛНАТА (третирана само конзервативно). Индексот на миграција на епителниот припој - CAL, беше добиван по две последователни мерења во шест точки и беше изразуван во милиметри (мм). Анализата на дистрибуцијата на фреквенциите на индексот на миграција на епителниот припој - CAL во примерокот укажа на неправилна дистрибуција на добиените вредности во нулта време и тоа:

1. CAL-B/L-букално/лабијално - Shapiro-Wilk $W=0,9734$; $p=0,2126$
2. CAL-P/L-палатинално/лингвално - Shapiro-Wilk $W=0,9617$; $p=0,0569$
3. CAL-MB/ML- мезиобукално/мезиолабијално - Shapiro-Wilk $W=0,9669$; $p=0,1031$
4. CAL-DB/DL- дистобукално/дистолабијално - Shapiro-Wilk $W=0,9169$; $p=0,0006$
5. CAL-MP/ML- мезиопалатинално/мезиолингвално- Shapiro-Wilk $W=0,8384$; $p=0,0001$
6. CAL-DP/DL -дистопалатинално/дистолингвално- Shapiro-Wilk $W=0,9318$; $p=0,0024$

Согласно утврдената неправилна дистрибуција на вредностите за индексот на клинички губиток на атачмент односно миграција на епителен припој во шестте точки на мерење, во понатамошната анализа беа применети непараметарски статистички тестови.

Табела 43. Анализа на CAL помеѓу групи - нулта време во шест точки

CAL ¹ во нулта време	Група	Број (N)	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U test
букално/лабијално	ИГ ²	30	30,62	918,50	Z=-0,052; p=0,959
	КГ ³	30	30,38	911,50	
лингвално/палатинално	ИГ ²	30	31,07	932,00	Z=0,253; p=0,800
	КГ ³	30	29,93	898,00	
мезиолингвално/палатомезијално	ИГ ²	30	30,32	909,50	Z=0,082; p=0,935
	КГ ³	30	30,68	920,50	
мезиобукално/мезиолабијално	ИГ ²	30	30,75	922,50	Z=0,115; p=0,908
	КГ ³	30	30,25	907,50	
дистолингвално/дистопалатинално	ИГ ²	30	29,88	896,50	Z=0,299; p=0,765
	КГ ³	30	31,12	933,50	
дистобукално/лабиодистално	ИГ ²	30	29,93	898,00	Z=0,261; p=0,794
	КГ ³	30	31,07	932,00	
¹индекс на миграција на епителен припој ²ИГ-испитувана група; ³КГ-контролна група;					

*сигнификантно за $p<0,05$

Анализата укажа дека во нулта време, за $p > 0,05$, нема сигнификантна разлика помеѓу групите (испитувана и контролна) во однос на индексот на клинички губиток на атачмент во шестте точки на мерење (Табела 43).

7.4.1. Индекс на CAL - букално/лабијално

Клинички губиток на атачмент односно миграцијата на епителен припој беше мерен букално/лабијално - CAL-B/L. Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-B/L за консеквентно $5,2 \pm 0,5$ со мин/мак 4,1/6,0 vs. $3,9 \pm 0,4$ со мин/мак 3,3/5,4 vs. $3,7 \pm 0,3$ со мин/мак 3,1/4,6. Споредбата на индексот на CAL-B/L помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=57,630; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 44 и График 25).

Опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-B/L во трите времиња на мерење беше согледан и во КОНТРОЛНАТА група за консеквентно $5,2 \pm 0,5$ со мин/мак 3,9/5,9 vs. $4,2 \pm 0,4$ со мин/мак 3,5/5,1 vs. $4,1 \pm 0,4$ со мин/мак 3,1/5,0. Споредбата на индексот на CAL-B/L помеѓу трите времиња на мерење во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=45,500; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 44 и График 25).

Табела 44. Анализа на CAL-B/L според групи во три времиња

CAL-B/L ¹		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=57,630; $df=2$; $p=0,0001^*$							
ИГ ²	0 - време	30	$5,18 \pm 0,48$	4,10/ 6,00	3,87	4,80	5,15
	6 - недели	30	$3,95 \pm 0,41$	3,30/ 5,40	3,27	3,70	3,90
	12 - недели	30	$3,73 \pm 0,34$	3,10/ 4,60	3,00	3,50	3,70
Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=45,500; $df=2$; $p=0,0001^*$							
КГ ³	0 - време	30	$5,16 \pm 0,49$	3,90/ 5,90	4,80	5,20	5,60
	6 - недели	30	$4,17 \pm 0,38$	3,50/ 5,10	3,90	4,10	4,50
	12 - недели	30	$4,09 \pm 0,44$	3,10/ 5,00	3,80	4,00	4,42
¹ индекс на миграција на епителен припој - букално/лабиално [*] сигнификантно за $p < 0,05$ ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							

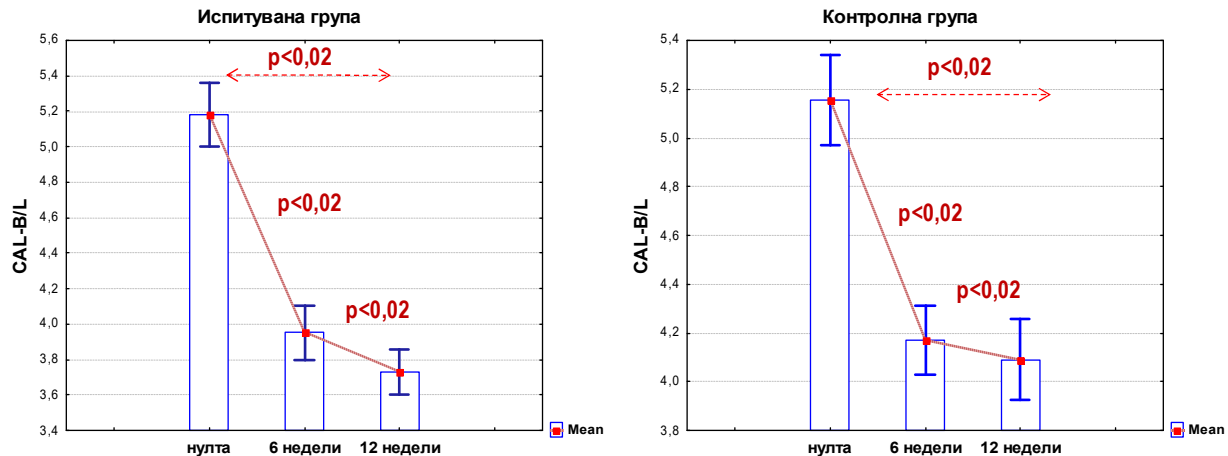
Дополнително, во секоја од двете групи беше аплицирана Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на CAL-B/L во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). Со цел за избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 45).

Табела 45. Споредба на CAL-B/L во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на CAL-B/L ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
Σ	Z	(4,799) ^c	(4,802) ^c	(4,662) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Σ	Z	(4,818) ^c	(4,766) ^c	(0,961) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,337
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$ с. базирано на позитивни рангови ¹индекс на на миграција на епителен припој - букално/лабиално				

Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на CAL-B/L во сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 0/6 недели за $Z=4,799$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,802$; $p=0,0001$; и в) 6 недели/12 недели за $Z=4,662$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на индексот на CAL-B/L од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на CAL-B/L после 12 недели (Табела 45 и График 25).

График 25. Споредба на CAL-B/L во три времиња во испитувана и контролна група



И во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на CAL-B/L во две од трите временски комбинации на мерење и тоа за: а) 0/6 недели за $Z=4,818$; $p=0,0001$; и б) 0/12 недели за $Z=4,766$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на индексот на CAL-B/L од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на CAL-B/L после 12 недели (Табела 45 и График 25).

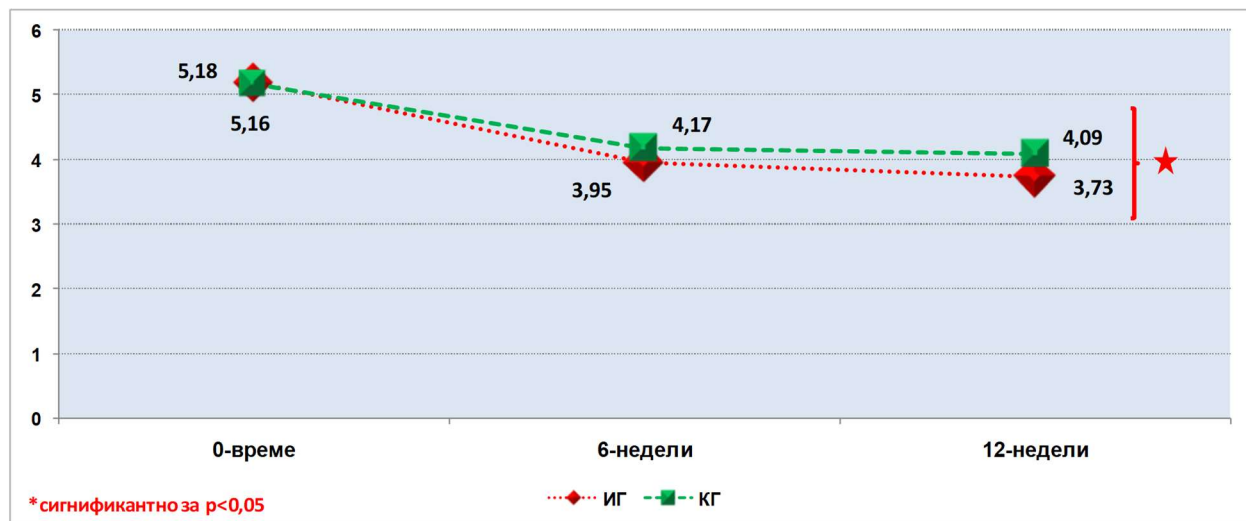
Табела 46. Споредба на CAL-B/L помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на CAL-B/L ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	446,500	280,500
Z	(0,052)	(2,519)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,959	0,012*

¹индекс на миграција на епителен припој - букално/лабиално
 *сигнификантно за $p < 0,05$
²ИГ-испитувана група; ³КГ-контролна група;

Во Табела 43, погоре во текстот, согледаваме дека во нулта време нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА) во однос на висината на индексот на CAL-B/L. Направена беше и споредба на индексот на CAL-B/L помеѓу двете групи во второ и трето време на мерење (после 6 недели и 12 недели од терапијата). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика само после 12 недели и тоа во прилог на сигнификантно понизок индекс на CAL-B/L во ИСПИТУВАНАТА група споредено со КОНТРОЛНАТА за Mann-Whitney U Test: $Z=2,519$; $p=0,012$. На мерењето после 6 недели од терапијата, не утврдивме сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на индексот на CAL-B/L (Табела 46 и График 26)

График 26. Споредба на просечниот CAL-B/L помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.4.2. Индекс на CAL - палатинално/лингвално

Во овој дел беше анализиран индексот на миграција на епителен припој мерен палатинално/лингвално (CAL-P/L) и изразен во милиметри.

Табела 47. Анализа на CAL-P/L во три времиња според групи

CAL-P/L ¹		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=58,615; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	5,18±0,42	3,90/ 5,90	4,90	5,20	5,50
	6 - недели	30	3,87±0,47	3,00/ 5,40	3,50	3,80	4,00
	12 - недели	30	3,67±0,45	3,00/ 5,00	3,30	3,55	3,85
Friedman Test: N=30; Chi-Square=55,590; df=2; p=0,0001*							
КГ ³	0 - време	30	5,16±0,43	4,00/ 6,00	4,97	5,00	5,50
	6 - недели	30	4,01±0,45	3,30/ 5,50	3,70	3,95	4,20
	12 - недели	30	3,79±0,39	3,00/ 5,00	3,50	3,70	4,00
¹ индекс на миграција на епителен припој - палатинално/лингвално *сигнификантно за p<0,05 ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							

Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-P/L за консеквентно

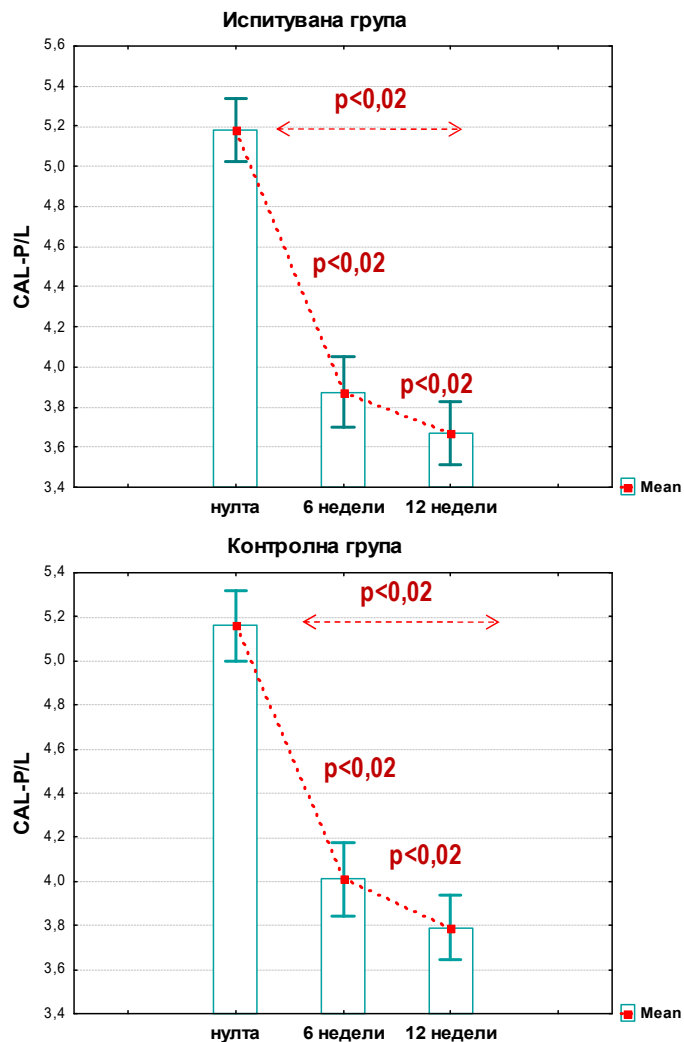
5,2±0,4 со мин/мак 3,9/5,9 vs. 3,9±0,5 со мин/мак 3,0/5,4 vs. 3,7±0,4 со мин/мак 3,0/5,0 (Табела 47 и График 27). Споредбата на индексот на CAL-P/L помеѓу трите времина на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=58,615; $df=2$; $p=0,0001$.

И во КОНТРОЛНАТА група, беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-P/L во трите времиња на мерење за консеквентно 5,2±0,4 со мин/мак 4,0/5,0 vs. 4,0±0,4 со мин/мак 3,3/5,5 vs. 3,8±0,4 со мин/мак 3,0/5,0. Споредбата на висината на индексот на CAL-P/L помеѓу трите времина на мерење во оваа група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=58,615; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 47 и График 27).

Табела 48. Споредба на CAL -P/L во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на CAL-P/L ¹		
		6 недели/ нула	12 недели/ нула	12 недели/ 6 недели
M	Z	(4,791) ^c	(4,794) ^c	(4,663) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
M	Z	(4,792) ^c	(4,814) ^c	(4,128) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$ с. базирано на позитивни рангови ¹ индекс на миграција на епителен припој - палатинално/лингвално				

Во секоја од двете групи, дополнително со Post Hoc Test анализа беше утврдена причината за сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на CAL-P/L во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 48).



И во ИСПИТУВАНАТА и во КОНТРОЛНАТА група, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на CAL-P/L во сите три анализирани комбинации на мерења за консеквентно: а) 0/6 недели за $Z=4,791$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,792$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,79$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,814$; $p=0,0001$; и в) 6 недели/12 недели за $Z=4663$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,128$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на индексот на CAL-P/L од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на CAL-P/L после 12 недели (Табела 48 и График 27).

График 27. Споредба на CAL-P/L во три времиња по групи

Во Табела 43, погоре во текстот, согледаваме дека во нулта време нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛАНА) во однос на висината на индексот на CAL-P/L. Направена беше и споредба на индексот на CAL-P/L помеѓу двете групи и во второ и во трето време на мерење (после 6 недели и 12 недели од терапијата). И при двете мерења, за $p > 0,05$, вредноста на индексот на CAL-P/L во ИСПИТУВАНАТА група беше понизок од оној во КОНТРОЛНАТА група но тестирањето на оваа разлика не укажа на сигнификантност (Табела 49 и График 27).

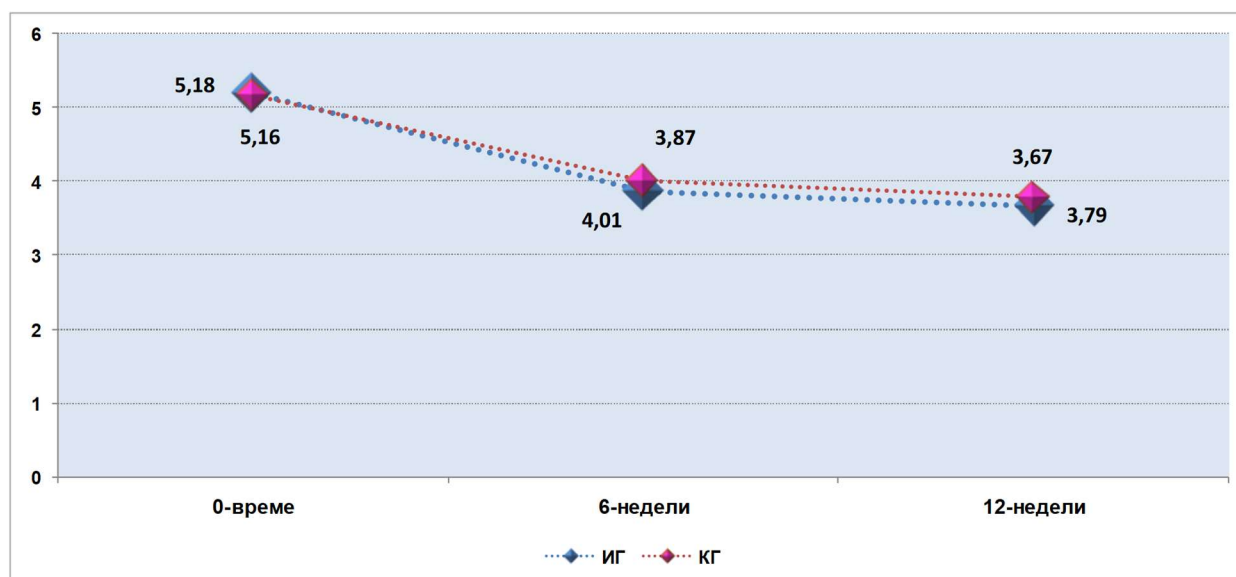
Табела 49. Споредба на CAL-P/L помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на CAL-P/L ¹
---------------------	--------------------------------

	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	355,000	357,000
Z	(1,414)	(1,406)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,157	0,160
¹ индекс на миграција на епителен припој - палатинално/лингвално *сигнификантно за $p < 0,05$ ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;		

Графичкиот приказ на споредбата на CAL-P/L помеѓу испитувана и контролна група во две времиња е даден на График 27

График 27. Споредба на просечниот CAL-P/L помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.4.3. Индекс на CAL - мезиобукално/мезиолабиално

Беше направена анализа на миграција на епителен припој мерена мезиобукално/мезиолабијално (CAL-MB/ML). Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-MB/ML за консеквентно $5,2 \pm 0,4$ со мин/мак 4,0/6,0 vs. $3,8 \pm 0,5$ со мин/мак 3,0/5,5 vs. $3,5 \pm 0,4$ со мин/мак 3,0/5,5. Споредбата на индексот на CAL-MB/ML помеѓу трите времина на мерење

во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=57,474 df=2; $p=0,0001$ (Табела 50 и График 28).

Табела 50. Анализа на CAL-MB/ML во три времиња според групи

CAL-MB/ML		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=57,474; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	5,18±0,45	4,00/ 6,00	3,77	4,80	5,15
	6 - недели	30	3,77±0,51	3,00/ 5,50	2,70	3,50	3,65
	12 - недели	30	3,52±0,45	3,00/ 5,50	2,90	3,20	3,50
Friedman Test: N=30; Chi-Square=55,168; df=2; p=0,0001*							
КГ ³	0 - време	30	5,19±0,42	4,20/ 4,50	5,00	5,05	5,50
	6 - недели	30	3,93±0,47	3,00/ 5,50	3,57	4,00	4,05
	12 - недели	30	3,65±0,41	3,00/ 5,50	3,50	3,50	4,00
¹ индекс на миграција на епителен припој - мезиобукално/мезиолабиално *сигнификантно за p<0,05 ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							

И во КОНТРОЛНАТА група, третирана конзервативно, беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-MB/ML во трите времиња на мерење за консеквентно 5,2±0,4 со мин/мак 4,2/4,5 vs. 3,3±0,4 со мин/мак 3,0/5,5 vs. 3,6±0,4 со мин/мак 3,0/5,5. Анализата во оваа група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика помеѓу трите времиња во однос на висината на индексот на CAL-MB/ML, за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=55,168; df=2; $p=0,0001$ (Табела 50 и График 28).

Дополнително, беше применета Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на CAL-MB/ML во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 51 и График 28).

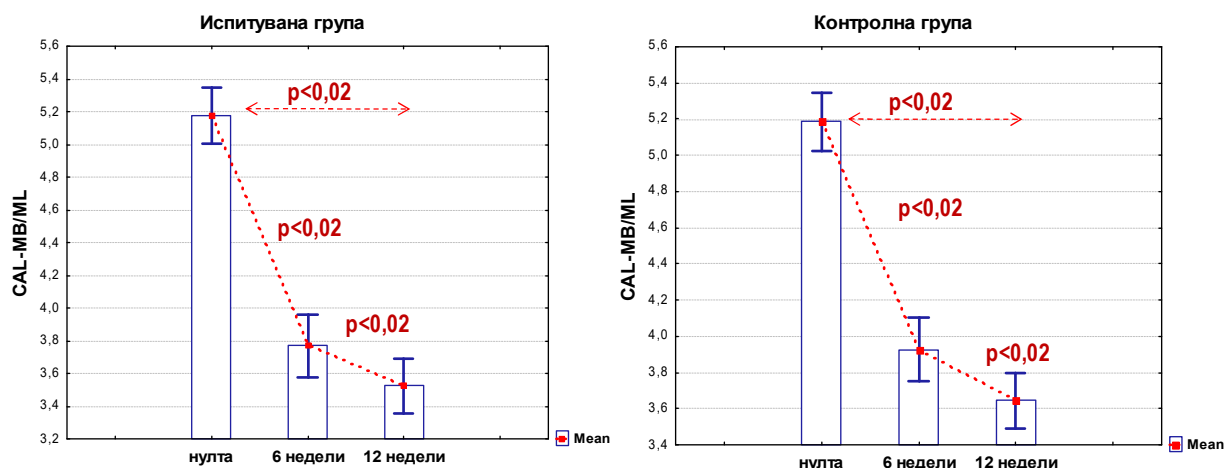
Табела 51. Споредба на CAL-MB/ML во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на CAL-MB/ML ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
MF	Z	(4,789) ^c	(4,788) ^c	(4,358) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
MF	Z	(4,737) ^c	(4,815) ^c	(3,918) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*

* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$
с. базирано на позитивни рангови ¹индекс на миграција на епителен
припој - мезиобукално/мезиолабиално

Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на CAL-MB/ML во сите три анализирани комбинации на мерења и тоа за: а) 0/6 недели за $Z=4,724$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,686$; $p=0,0001$ и в) 6/12 недели за $Z=4,358$; $p=0,0001$. Забележавме сигнификантно опаѓање на индексот на CAL-MB/ML од нулта време до 12 недели со најниска негова вредност после 12 недели (Табела 51 и График 28).

График 28. Споредба на CAL-MB/ML во три времиња во испитувана и контролна група



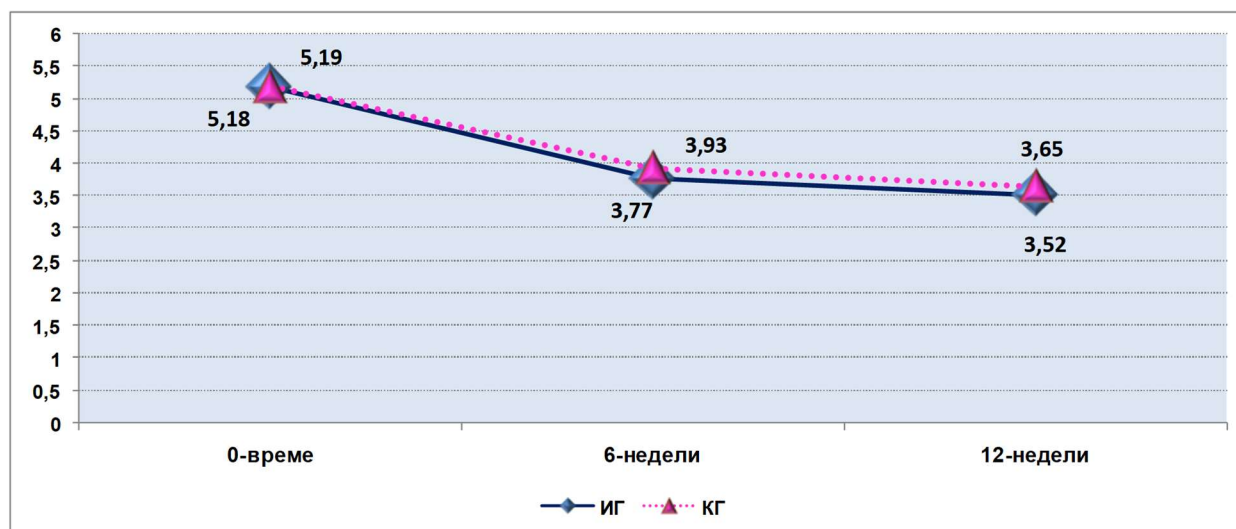
И во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, за $p < 0,02$, беше утврдена сигнификантна разлика во висината на индексот на CAL-MB/ML во трите временски комбинации на мерење и тоа за: а) 0/6 недели за $Z=4,737$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,815$; $p=0,0001$ и в) 6/12 недели за $Z=3,918$; $p=0,0001$. Забележавме сигнификантно опаѓање на индексот на CAL-MB/ML од нулта време до најниска вредност на 12 недели (Табела 51 и График 28).

Табела 52. Споредба на CAL-MB/ML помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на CAL-MB/ML ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	336,000	368,000
Z	(1,712)	(1,267)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,087	0,205
¹ индекс на миграција на епителен припој - мезиобукално/мезиолабиално		
*сигнификантно за $p < 0,05$		
² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;		

Во нулта време немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА) во однос на висината на индексот на CAL-MB/ML што го овозаможи споредувањето и во другите времиња (Табела 43). Дополнително направивме споредба на индексот на CAL-MB/ML помеѓу двете групи во второ и трето време на мерење (после 6 недели и 12 недели од терапијата) при што за $p > 0,05$, не утврдивме сигнификантна разлика за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z = 1,712$; $p = 0,087$ vs. Mann-Whitney U Test: $Z = 1,267$; $p = 0,205$. После 6 односно после 12 недели од терапијата, индексот на CAL-MB/ML беше несигнификантно понизок во ИСПИТУВАНАТА споредено со КОНТРОЛНАТА група (Табела 52 и График 29).

График 29. Споредба на просечниот CAL-MB/ML помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.4.4. Индекс на CAL - дистобукално/ дистолабијално

Во овој дел од истражувањето анализиран беше индексот на миграција на епителен припој мерен дистобукално/дистолабијално (CAL-DB/DL) и изразен во милиметри.

Табела 53. Анализа на CAL-DB/DL во три времиња според групи

CAL-DB/DL		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=55,357; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	5,09±0,46	4,50/ 6,00	4,50	5,00	5,50
	6 - недели	30	3,67±0,46	3,00/ 5,20	3,50	3,50	4,00
	12 - недели	30	3,49±0,53	3,00/ 5,00	3,00	3,50	3,62
Friedman Test: N=30; Chi-Square=52,325; df=2; p=0,0001*							
КГ ³	0 - време	30	5,05±0,49	4,00/ 6,00	4,50	5,00	5,50
	6 - недели	30	3,68±0,48	3,00/ 5,50	3,50	3,60	4,10
	12 - недели	30	3,62±0,54	3,00/ 5,00	3,37	3,50	4,00
¹ индекс на миграција на епителен припој - дистобукално/дистолабијално *сигнификантно за p<0,05 ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							

Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-DB/DL за консеквентно 5,1±0,5 со мин/мак 4,5/6,0 vs. 3,7±0,5 со мин/мак 3,0/5,2 vs. 3,5±0,5 со мин/мак 3,0/5,0 (Табела 53 и График 30). Споредбата на индексот на CAL-DB/DL помеѓу трите времиња на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за p<0,05, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: N=30; Chi-Square=55,357; df=2; p=0,0001.

Опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-DB/DL во трите времиња на мерење беше согледано и во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, за консеквентно 5,0±0,5 со мин/мак 4,0/6,0 vs. 3,7±0,5 со мин/мак 3,0/5,5 vs. 3,6±0,5 со мин/мак 3,0/5,0. Споредбата на висината на индексот на CAL-DB/DL помеѓу трите времиња на мерење во оваа група, за p<0,05, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: N=30; Chi-Square=52,325; df=2; p=0,0001 (Табела 53 и График 30).

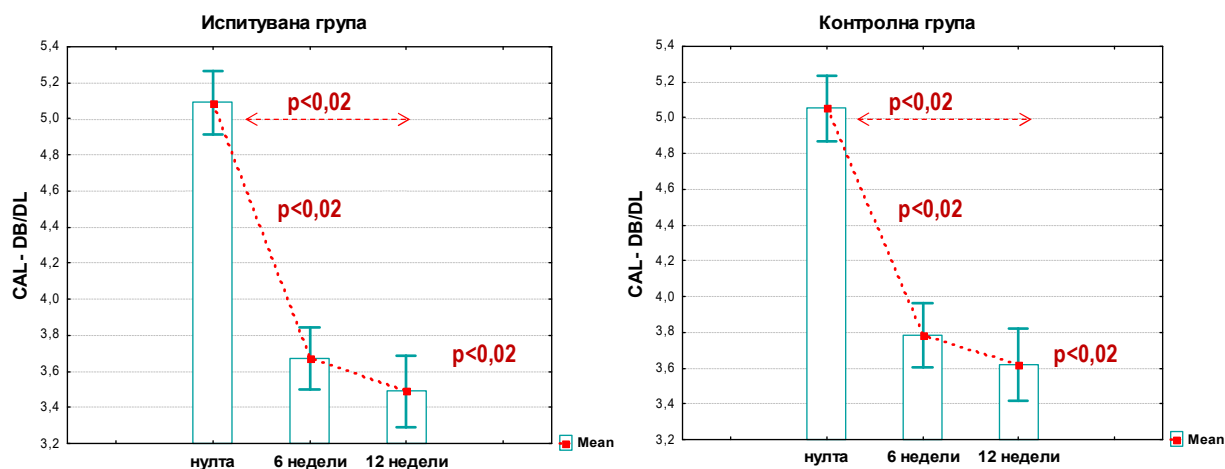
Табела 54. Споредба на CAL-DB/DL во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на CAL-DB/DL ¹		
		6 недели/ нула	12 недели/ нула	12 недели/ 6 недели
NF	Z	(4,819) ^c	(4,803) ^c	(3,423) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,001*
KL	Z	(4,787) ^c	(4,815) ^c	(3,151) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,002*

* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$
с. базирано на позитивни рангови ¹ индекс на миграција на епителен припој -
дистобукално/дистолабијално

Во секоја од двете групи, дополнително со Post Hoc Test анализа беше утврдена причината за сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на CAL-DB/DL во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). Согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 54).

График 30. Споредба на CAL-DB/DL во три времиња по групи



Сигнификантна разлика во висината на индексот на CAL-DB/DL, за $p < 0,02$, беше утврдена во сите три временски комбинации на мерења (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели) за консеквентно во: а) ИСПИТУВАНАТА група - $Z=4,819$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,803$; $p=0,0001$ vs. $Z=3,423$; $p=0,001$; б) КОНТРОЛНАТА група - $Z=4,787$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,815$; $p=0,0001$ vs. $Z=3,151$; $p=0,002$. И во двете групи анализата укажа на сигнификантно опаѓање на индексот на CAL-DB/DL од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на CAL-DB/DL после 12 недели (Табела 54 и График 30).

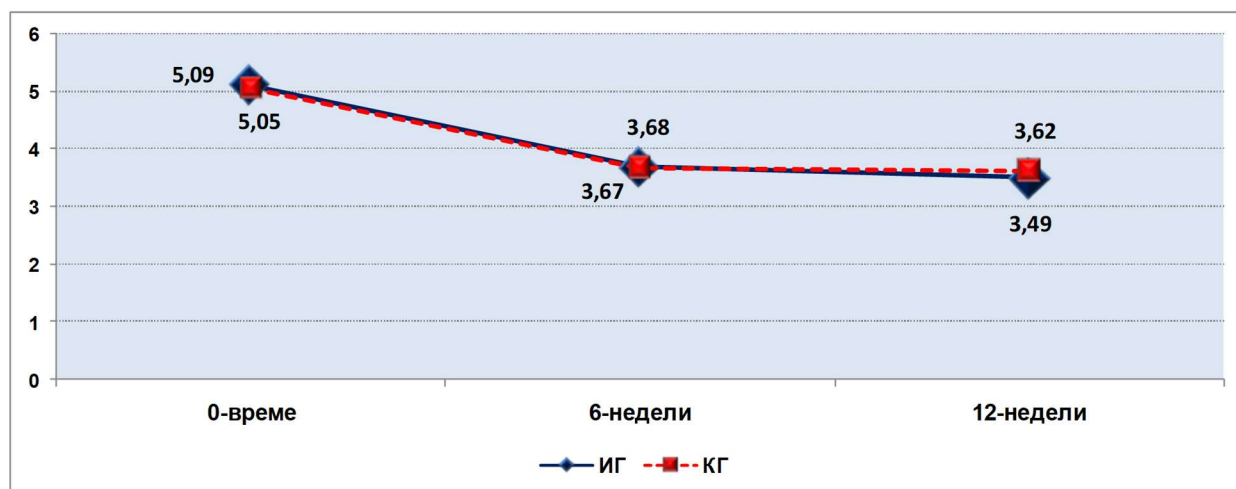
Табела 55. Споредба на CAL-DB/DL помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на CAL-DB/DL ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	344,000	386,000
Z	(1,592)	(0,977)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,111	0,329

¹индекс на миграција на епителен припој - дистобукално/дистолабијално
*сигнификантно за $p < 0,05$
²ИГ-испитувана група; ³КГ-контролна група;

Нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи ИСПИТУВАНА (третирана конзервативно+витамин Д и калциум) и КОНТРОЛАНА (третирана конзервативно) во однос на висината на индексот на CAL-DB/DL. И при двете мерења, вредноста на индексот на CAL-DB/DL во ИСПИТУВАНАТА група беше понизок од оној во КОНТРОЛНАТА но разликата не беше сигнификантна за $p > 0,05$ (Табела 55 и График 31).

График 31. Споредба на просечниот CAL-DB/DL помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.4.5. Индекс на CAL - мезиопалатинално/мезиолингвално

Во рамките на анализата на миграцијата на епителниот припој, направено беше и мезиопалатинално/мезиолингвално - CAL-MP/ML мерење со презентирање на добиените резултати во милиметри. Во ИСПИТУВАНАТА група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) согледаваме опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-MP/ML за консеквентно $5,1 \pm 0,4$ со мин/мак 4,0/6,0 vs. $3,9 \pm 0,4$ со мин/мак 3,0/5,0 vs. $3,5 \pm 0,4$ со мин/мак 3,0/4,5 (Табела 56 и График 32). Споредбата на индексот на CAL-MP/ML помеѓу трите времиња на мерење во оваа група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=57,474; $df=2$; $p=0,0001$.

Табела 56. Анализа на CAL-MP/ML во три времиња според групи

CAL-MP/ML ¹		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=57,474; $df=2$; $p=0,0001$ *							
ИГ ²	0 - време	30	$5,12 \pm 0,40$	4,00/ 6,00	5,00	5,00	5,50
	6 - недели	30	$3,68 \pm 0,44$	3,00/ 5,00	3,50	3,55	4,00
	12 - недели	30	$3,51 \pm 0,37$	3,00/ 4,50	3,20	3,50	3,80
Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=54,673; $df=2$; $p=0,0001$ *							
КГ ³	0 - време	30	$5,16 \pm 0,29$	4,50/ 5,50	5,00	5,00	5,50
	6 - недели	30	$3,80 \pm 0,43$	3,00/ 5,00	3,50	3,70	4,00
	12 - недели	30	$3,62 \pm 0,34$	3,00/ 4,50	3,50	3,50	4,00
¹ индекс на миграција на епителен припој - мезопалатинално/мезолингвално ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група; *сигнификантно за $p < 0,05$							

Просечната вредност на индексот на CAL-MP/ML во трите времиња на мерење опаѓаше и во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, за консеквентно $5,1 \pm 0,3$ со мин/мак 4,5/5,5 vs. $3,8 \pm 0,4$ со мин/мак 3,0/5,0 vs. $3,6 \pm 0,3$ со мин/мак 3,0/4,5. Споредбата на висината на индексот на CAL-MP/ML помеѓу трите времиња на мерење во оваа група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=54,673; $df=2$; $p=0,0001$ (Табела 56 и График 30).

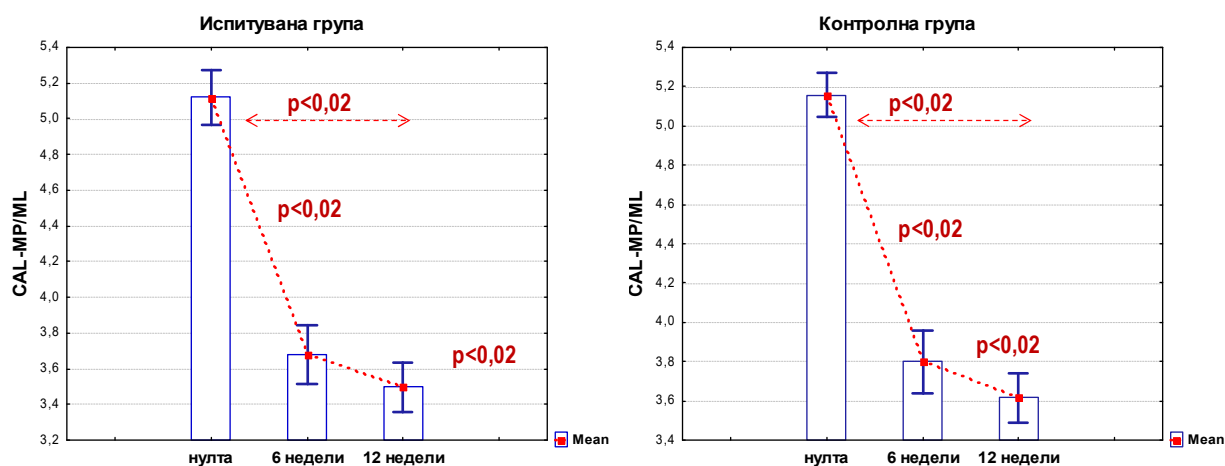
Табела 57. Споредба на CAL-MP/ML во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на CAL-MP/ML ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
ИГ	Z	(4,796) ^c	(4,804) ^c	(4,346) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
КГ	Z	(4,822) ^c	(4,861) ^c	(3,160) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,002*

* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$
с. базирано на позитивни рангови¹ индекс на миграција на епителен припој - мезопалатинално/мезолингвално

Причината за сигнификантноста беше анализирана со Post Hoc Test во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели) и ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 57). Утврдена беше сигнификантна разлика во висината на индексот на CAL-MP/ML во сите три анализирани комбинации и во ИСПИТУВАНАТА и во КОНТРОЛНАТА група за консеквентно: а) 0/6 недели за $Z=4,796$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,822$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели за $Z=4,804$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,861$; $p=0,0001$; в) 6/12 недели за $Z=4,346$; $p=0,0001$ vs. $Z=3,160$; $p=0,0001$ во прилог на сигнификантно опаѓање на индексот на CAL-MP/ML од нулта време до 12 недели т.е. сигнификантно најнизок индекс на CAL-MP/ML после 12 недели

График 30. Споредба на CAL-MP/ML во три времиња по групи



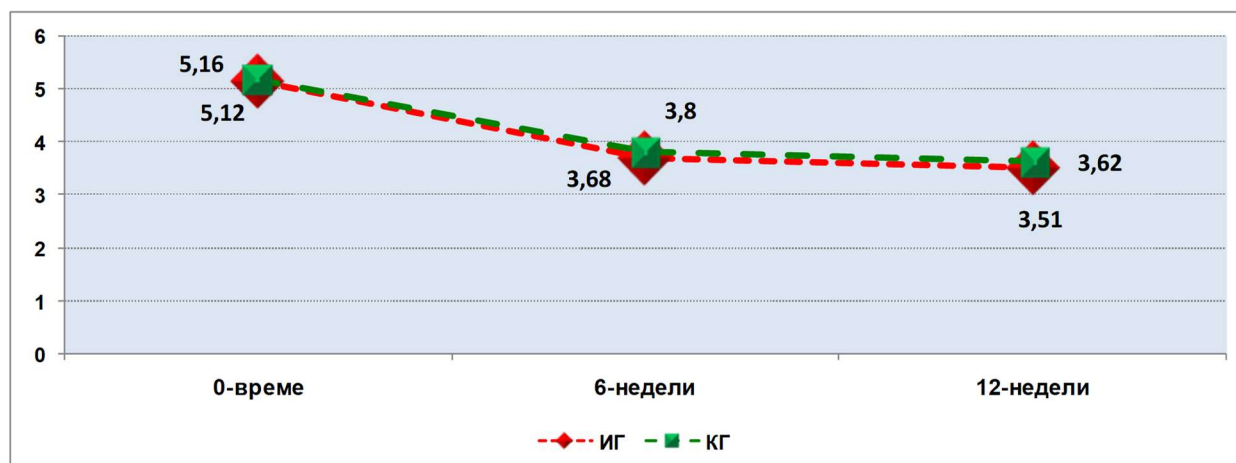
Во нулта време, 6 недели и 12 недели од терапијата немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛАНА) во однос на висината на индексот на CAL-MP/ML. Вредноста на овој индекс на 6 недели и 12 недели беше несигнификантно понизок во ИСПИТУВАНАТА споредено со КОНТРОЛНАТА (Табела 58 и График 31).

Табела 58. Споредба на CAL-MP/ML помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на CAL-MP/ML ¹	
	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	376,500	341,000
Z	(1,112)	(1,691)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,266	0,091
¹ индекс на миграција на епителен припој - мезопалатинално/мезолингвално ² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група; *сигнификантно за $p < 0,05$		

Графичкиот приказ на споредба на CAL-MP/ML помеѓу ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНАТА група во три времиња е дадена на График 31.

График 31. Споредба на просечниот CAL-MP/ML помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.4.6. Индекс на CAL - дистопалатинално/ дистолингвално

Анализиран беше и индексот на миграција на епителен припој мерена дистопалатинално/дистолингвално (CAL-DP/DL) во милиметри. Во ИСПИТУВАНАТА група третирана конзервативно+витамин Д и калциум, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-DP/DL за консеквентно $4,9 \pm 0,4$ со мин/мак 4,0/5,8 vs. $3,7 \pm 0,4$ со мин/мак 3,0/5,0 vs. $3,5 \pm 0,4$ со мин/мак 3,0/4,5 (Табела 59 и График 32). Споредбата на индексот на CAL-DP/DL помеѓу

трите времина на мерење во ИСПИТУВАНАТА група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=55,357; $df=2$; $p=0,0001$.

Табела 59. Анализа на CAL-DP/DL во три времиња според групи

CAL-DB/DL		Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (min/max)	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
Friedman Test: N=30; Chi-Square=55,357; df=2; p=0,0001*							
ИГ ²	0 - време	30	4,98±0,40	4,00/ 5,80	4,80	5,00	5,20
	6 - недели	30	3,66±0,45	3,00/ 5,00	3,47	3,60	4,00
	12 - недели	30	3,46±0,39	3,00/ 4,50	3,15	3,50	3,80
Friedman Test: N=30; Chi-Square=53,846; df=2; p=0,0001*							
КГ ³	0 - време	30	5,03±0,39	4,20/ 5,80	4,80	5,00	5,35
	6 - недели	30	3,77±0,43	3,00/ 5,00	3,50	4,00	4,00
	12 - недели	30	3,62±0,39	3,00/ 4,50	3,50	3,50	4,00
¹ индекс на миграција на епителен припој - дистопалатинално/дистолингвално							
² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;							
*сигнификантно за p<0,05							

Во КОНТРОЛНАТА група третирана конзервативно, анализата на просечната вредност на индексот на CAL-DP/DL укажа на негово опаѓање со најниска вредност после 12 недели од терапијата. Вредностите во трите времиња на мерење изнесуваа консеквентно 5,0±0,4 со мин/мак 4,2/5,8 vs. 3,8±0,4 со мин/мак 3,0/5,0 vs. 3,6±0,4 со мин/мак 3,0/5,0. Споредбата на висината на индексот на CAL-DP/DL помеѓу трите времина на мерење во оваа група, за $p > 0,05$, укажаа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=53,846; $df=2$; $p=0,0,0001$ (Табела 59 и График 32).

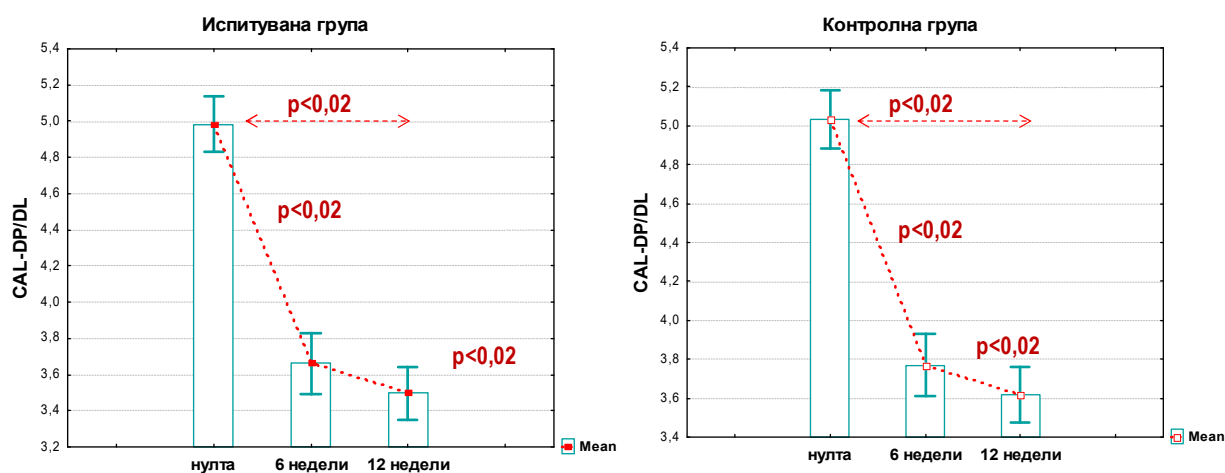
Табела 60. Споредба на CAL-DP/DL во испитувана и контролна група во три временски комбинации

Wilcoxon Signed Ranks Test		Висина на CAL-DP/DL ¹		
		6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
NГ	Z	(4,792) ^c	(4,793) ^c	(3,004) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
KГ	Z	(4,798) ^c	(4,796) ^c	(2,819) ^c
	Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,005*

* согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,02$
с. базирано на позитивни рангови ¹ индекс на миграција на епителен припој -
дистопалатинално/дистолингвално

Дополнително со Post Hoc Test анализа беше утврдена причината за сигнификантноста во разликите меѓу висината на индексот на CAL-DP/DL во трите времиња на мерење. Анализирани беа разликите во три комбинации (0/6 недели; 0/12 недели; 6 недели/12 недели). Согласно корекцијата со Bonferroni, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,02$ (Табела 60).

График 32. Споредба на CAL-DP/DL во три времиња по групи



Сигнификантна разлика во висината на индексот на CAL-DP/DL, за $p < 0,02$, беше утврдена и во ИСПИТУВАНАТА и во КОНТРОЛНАТА група, во сите три временски комбинации на мерења за консеквентно: а) 0/6 недели - $Z=4,792$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,793$; $p=0,0001$; б) 0/12 недели - $Z=3,004$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,796$; $p=0,0001$; и в) 6/12 недели- $Z=3,062$; $p=0,002$ $Z=2,819$; $p=0,005$ (Табела 60 и График 32).

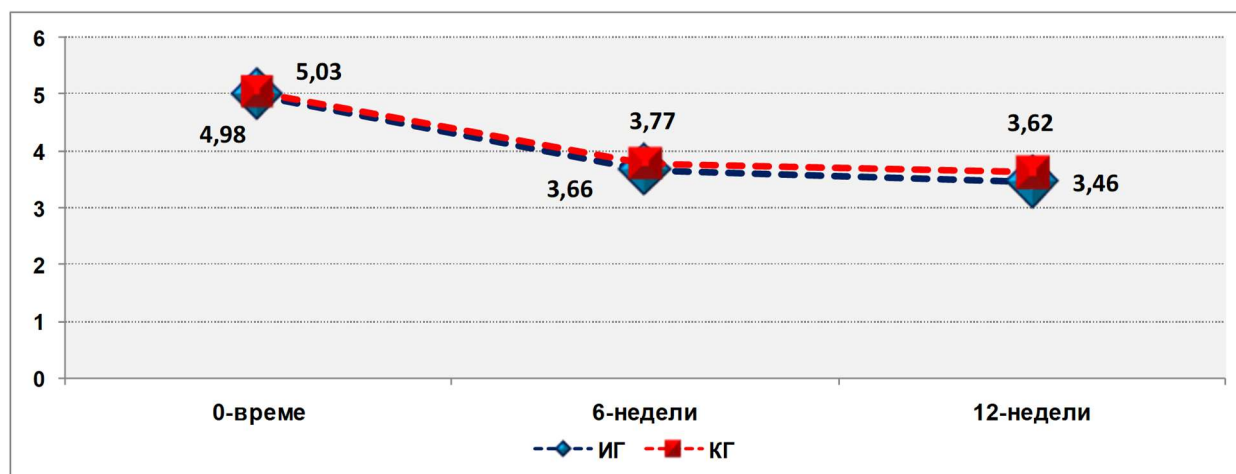
Табела 61. Споредба на CAL-DP/DL помеѓу испитувана и контролна група во две времиња

Mann-Whitney U Test	Висина на CAL-DP/DL ¹
---------------------	----------------------------------

	6 недели ² ИГ/ ³ КГ	12 недели ² ИГ/ ³ КГ
Mann-Whitney U	385,000	366,000
Z	(1,000)	(1,283)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,317	0,199
¹ индекс на миграција на епителен припој - дистопалатинално/дистолингвално		
² ИГ-испитувана група; ³ КГ-контролна група;		
*сигнификантно за $p < 0,05$		

Со анализата не утврдивме сигнификантна разлика помеѓу двете групи ИСПИТУВАНА (третирана конзервативно+витамин Д и калциум) и КОНТРОЛАНА (третирана конзервативно) во однос на висината на индексот на CAL-DP/DL. И при двете мерења, вредноста на индексот на CAL-DP/DL во ИСПИТУВАНАТА група беше несигнификантно понизок од оној во КОНТРОЛНАТА за $p > 0,05$ (Табела 51 и График 33).

График 33. Споредба на просечниот CAL-DP/DL помеѓу испитувана и контролна група во три времиња



7.4.7. Сумирана промена на индекс на CAL по групи, во шест точки

Во овој дел направивме сумиран приказ на промената на индексот на миграција на епителен припој (клинички губиток на атачмент) по групи (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА). Анализата ја опфати секоја од шестте точки на мерење поединечно, а се однесуваше за периодот нулта, 6 недели и 12 недели (Табела 62).

Табела 62. Промена на индекс на CAL според групи во шест точки на мерење и во три времиња

Точки на мерење	Индекс на миграција на епителен припој - CAL					
	Испитувана група - ИГ			Контролна група - КГ		
	6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели	6 недели/ нулта	12 недели/ нулта	12 недели/ 6 недели
CAL-B/L	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,337
CAL -P/L	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*
CAL -MB/ML	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*
CAL - DB/DL	0,0001*	0,0001*	0,001*	0,0001*	0,0001*	0,002*
CAL -MP/ML	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,002*
CAL -DP/DL	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,005*
*сигнификантно за $p < 0,05$						

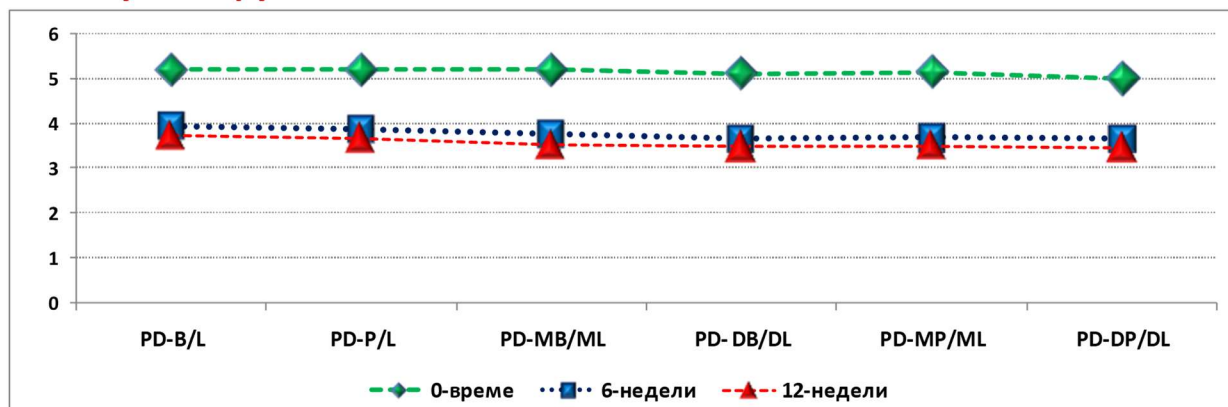
Испитувана група - согледаваме дека во групата третирана конзервативно+витамин Д и калциум промената на индексот на миграција на епителен припој - CAL е сигнификантна во сите шест временски точки на мерење и во сите временски комбинации на споредба и тоа во прилог на сигнификантно најниска вредност на овој индекс после 12 недели (Табела 62).

Контролна група - во оваа група каде пациентите беа третирани само конзервативно проемната на индексот на миграција на епителен припој - CAL беше сигнификантна во пет точки на мерење (CAL -P/L; CAL -MB/ML; CAL - DB/DL; CAL -MP/ML; CAL -DP/DL) во сите временски комбинации на споредба освен во однос на висината на индексот CAL-B/L при споредбата на 12/6 недела (Табела 62).

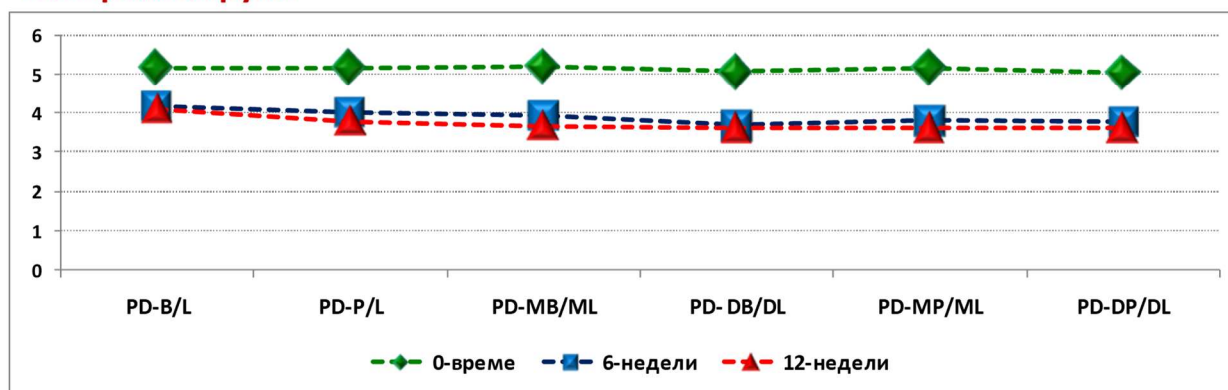
Графичкиот приказ на промената на индексот на миграција на епителен припој според групи во шест точки на мерење и три временски комбинации е даден на График 34.

График 34. Промена на индекс CAL според групи во шест точки на мерење и три времиња

Испитувана група



Контролна група



7.4.8. Поврзаност на калциумот и витамин Д со индекс на CAL

Во двете групи на пациенти (ИСПИТУВАНА и КОНТРОЛНА) ја анализиравме поврзаноста на нивото на калциум/ витамин Д со индексот на миграција на епителен припој (клинички губиток на атачмент) мерен во шест точки за период од 6 и 12 недели од третманот (Табела 63-64).

7.3.8.1. Поврзаност со калциум

Во овој дел направивме анализа на меѓусебната поврзаност помеѓу индексот на миграција на епителен припој - CAL во шест точки на мерење и нивото на калциум (Табела 63 и График 35). Согледавме дека:

- анализата во ИСПИТУВАНТА група (третирана конзервативно+витамин Д и калциум) после 6 и 12 недели, за $p > 0,05$, укажа дека помеѓу индексот на CAL и нивото на калциум генерално постои несигнификантна линеарна негативна корелација - со растењето на нивото на калциум несигнификантно се намалувахе индексот на CAL во секоја од шесте точки на мерење. Сигнификантна линеарна негативна слаба корелација беше согледана, после 12 недели во три точки (CAL-B/L, CAL-P/L, CAL-MP/ML) за консеквентно $r(30) = -0,212$; $p = 0,049$, $r(30) = -0,242$; $p = 0,039$, $r(30) = -0,298$; $p = 0,045$
- анализата во КОНТРОЛНАТА група (третирани само конзервативно) после 6 и 12 недели, за $p > 0,05$, укажа дека помеѓу индексот на CAL и нивото на калциум генерално постои несигнификантна линеарна негативна корелација - со растењето на нивото на калциум несигнификантно се намалувахе индексот на CAL во сите шест точки.

Табела 63. Корелација помеѓу калциум и индекс на CAL по групи во две времиња

Параметри на CAL	Калциум - Pearson moment correlations			
	Испитувана група		Контролна група	
	6 недели	12 недели	6 недели	12 недели
CAL-B/L	$r(30) = -0,093$; $p = 0,623$	$r(30) = -0,212$; $p = 0,049$	$r(30) = 0,259$; $p = 0,167$	$r(30) = 0,065$; $p = 0,732$
CAL -P/L	$r(30) = -0,058$; $p = 0,760$	$r(30) = -0,242$; $p = 0,039^*$	$r(30) = 0,240$; $p = 0,167$	$r(30) = 0,011$; $p = 0,954$
CAL -MB/ML	$r(30) = -0,034$; $p = 0,855$	$r(30) = -0,198$; $p = 0,294$	$r(30) = 0,085$; $p = 0,656$	$r(30) = -0,051$; $p = 0,788$
CAL - DB/DL	$r(30) = -0,078$; $p = 0,681$	$r(30) = -0,028$; $p = 0,884$	$r(30) = -0,131$; $p = 0,494$	$r(30) = -0,141$; $p = 0,456$
CAL -MP/ML	$r(30) = -0,041$; $p = 0,830$	$r(30) = -0,298$; $p = 0,045$	$r(30) = 0,134$; $p = 0,481$	$r(30) = -0,201$; $p = 0,287$
CAL -DP/DL	$r(30) = -0,084$; $p = 0,657$	$r(30) = -0,072$; $p = 0,707$	$r(30) = 0,175$; $p = 0,354$	$r(30) = -0,176$; $p = 0,352$
*сигнификантно за $p < 0,05$				

7.3.8.1. Поврзаност со витамин Д

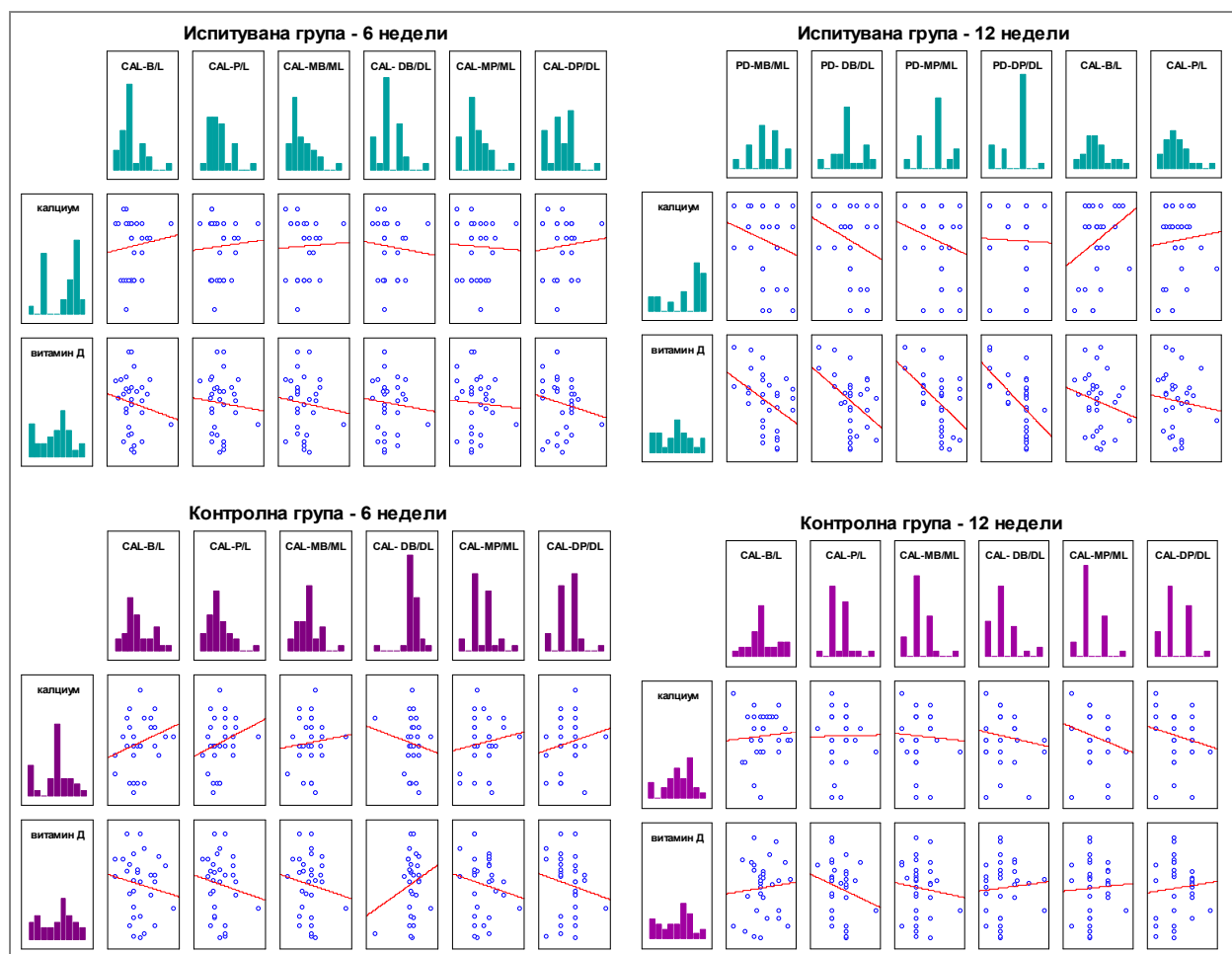
Направивме анализа и на меѓусебната поврзаност помеѓу индексот на миграција на епителен припој - CAL во шест точки на мерење и нивото на витамин Д (Табела 64 и График 35).

Табела 64. Корелација помеѓу витамин Д и индекс на CAL по групи во две времиња

Параметар	Витамин Д - Pearson moment correlations			
	Испитувана група		Контролна група	
	6 недели	12 недели	6 недели	12 недели
CAL-B/L	r (30)=-0,142; p=0,454	r (30)=-0,406; p=0,026*	r (30)=-0,145; p=0,444	r (30)=0,081; p=0,672
CAL -P/L	r (30)=-0,074; p=0,698	r (30)=-0,431*; p=0,018*	r (30)=-0,137; p=0,471	r (30)=-0,197; p=0,297
CAL -MB/ML	r (30)=-0,095; p=0,617	r (30)=-0,501; p=0,005*	r (30)=-0,126; p=0,507	r (30)=-0,094; p=0,623
CAL - DB/DL	r (30)=-0,077; p=0,686	r (30)=-0,564; p=0,001*	r (30)=0,207; p=0,272	r (30)=0,077; p=0,686
CAL -MP/ML	r (30)=-0,058; p=0,762	r (30)=-0,193; p=0,307	r (30)=-0,149; p=0,430	r (30)=0,049; p=0,796
CAL -DP/DL	r (30)=-0,157; p=0,407	r (30)=-0,101; p=0,597	r (30)=-0,156; p=0,409	r (30)=0,084; p=0,660
*сигнификантно за p<0,05				

- генерално согледаваме постоење на негативна линеарна корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот CAL - со растење на нивото на витамин Д се намалуваше индексот CAL.
- 6 недели од третманот, во ИСПИТУВАНАТА група, не согледаваме сигнификантна корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот CAL во ниедна од осумтите точки на мерење.
- 12 недели од третманот, во ИСПИТУВАНАТА група, согледаваме сигнификантна линеарна негативна умерена/јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот CAL - со растењето на нивото на витамин Д сигнификантно се намалуваше индексот на CAL во четири точки (CAL-B/L, CAL-P/L, CAL-MB/ML, CAL-DB/DL) за консеквентно r(30)=-0,406; p=0,026, r(30)=-0,431; p=0,018, r(30)=-0,501; p=0,005, и r(30)=-0,564; p=0,001. Сигнификантна корелација не беше согледана помеѓу нивото на витамин Д и индексот на CAL -MP/ML и CAL -DP/DL.
- на 6 и 12 недели од третманот, во КОНТРОЛНАТА група, не согледаваме сигнификантна поврзаност на нивото на витамин Д со индексот CAL во ниедна од шестите точки на мерење.

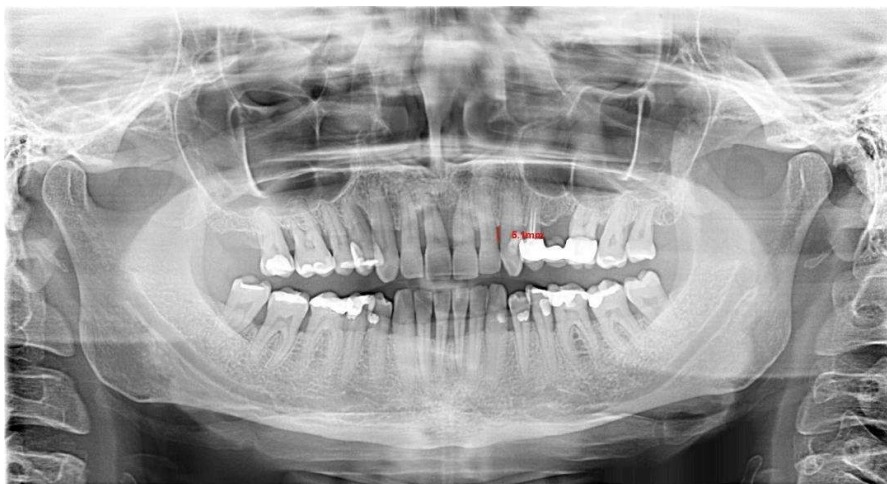
График 35. Корелација помеѓу калциум и витамин Д со индекс на CAL по групи во две времиња



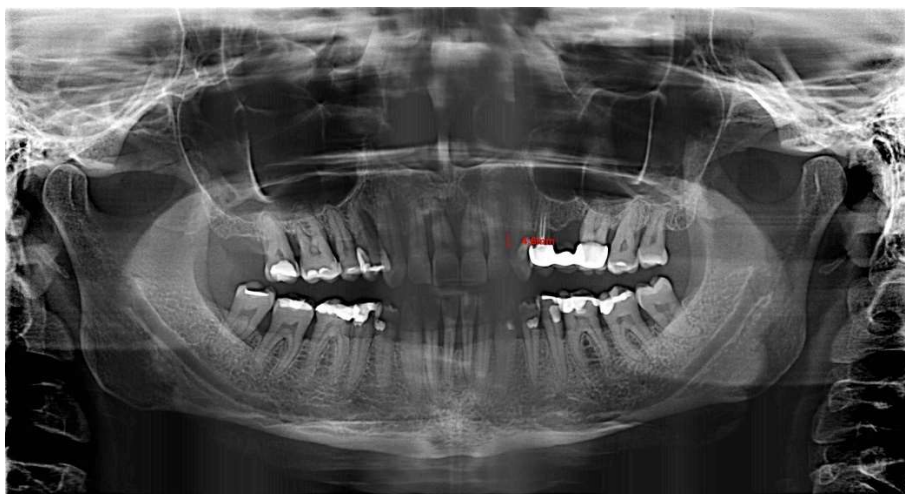
7.4. Анализа на коскената добивка во трите времиња на мерење

Рендген анализата на состојбата на коската кај испитуваната и контролната група во трите времиња на мерење (0-нулта време; по 6 недели и 12 недели) не прикажа разлика во вредностите, имено вредноста измерена при првиот преглед, остана идентична по 6 и 12 недели од мерењето.

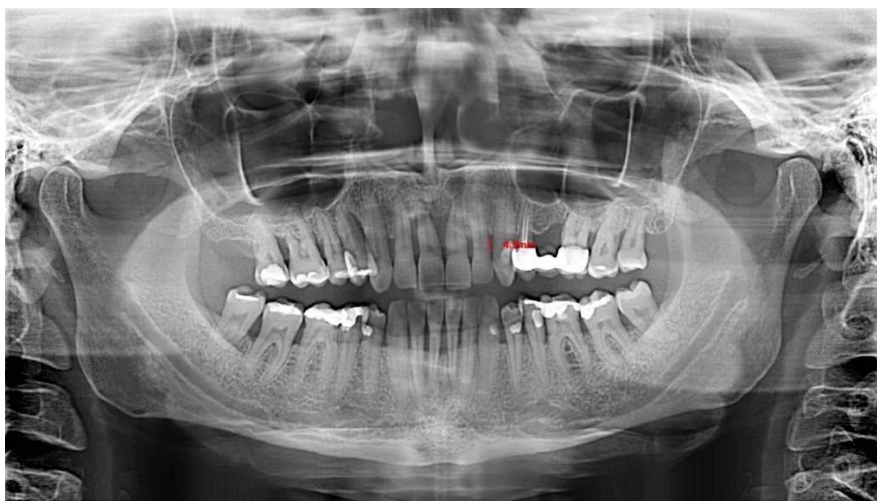
Компаративната анализа помеѓу испитуваната и контролната група различните временски мерења не прикажа сигнификантност, сл. 1 и сл.2.



Сл.1. а)



Сл.1. б)



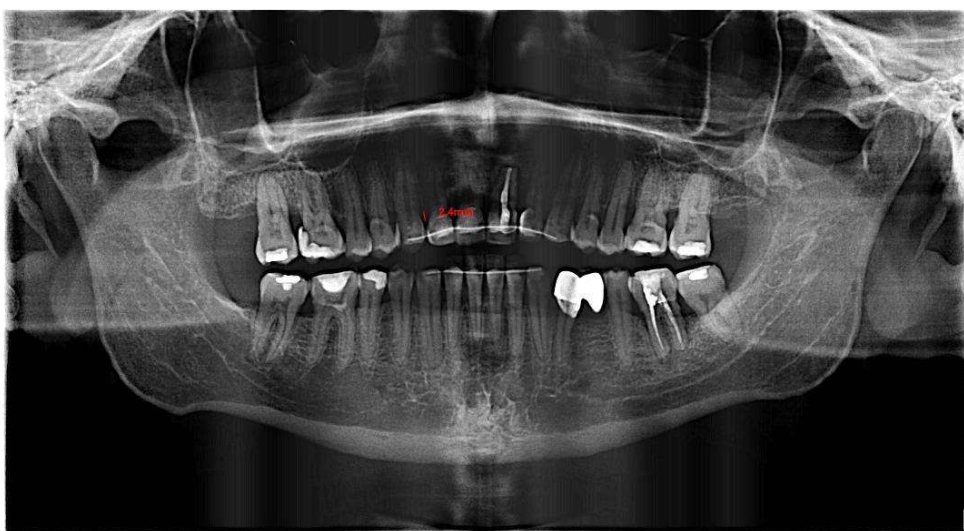
Сл.1. в)

Мерење коскена ресорпција-случај 1: а) 0-нулта време; б) по 6 недели;в) по 12 недели

Случај 2



Сл.2. а)



Сл.2 б)



Сл.2 в)

Мерење коскена ресорпција-случај 2: а) 0-нулта време; б) по 6 недели;в) по 12 недели
5. Дискусија

Општо познато е дека пародонтопатијата е воспалително заболување кое се дефинира како бактериска инфекција која ги зафаќа меките и тврдите структури во усната празнина предизвикувајќи, инфламација на гингивата, деструкција и ресорпција на коската што најчесто резултира во губиток на забите ¹²⁸. Несоодветниот третман или нелекувањето на ова многу фреквентно заболување освен естетски хендикеп, може да предизвика физички, емотивни, социјални и функционални нарушувања кои помалку или повеќе се одразуваат на секоја индивидуа ¹²⁹.

Заболувањето е едно од најчестите состојби во устата, за него важи дека многу фреквентно е распространето во развиените земји, но прилично присутно е во земјите во развој, опфаќајќи приближно 20-50% од глобалното население ¹³⁰.

Од овој аспект гледано, посебен ризик претставуваат бремените жени, кои како резултат на хормоналните промени, се предиспонирани кон појава на пародонтопатија. Во литературата постојат примери дека бременоста може да влијае во влошување на постоечката пародонтална болест ¹³¹. Постојат податоци кои велат дека во Бразил, преваленцата на умерена пародонтопатија кај бремени жени се проценува помеѓу 11 и 47% ¹³²⁻¹³⁵. Присутното воспаление кој е еден од симптомите на пародонтопатијата може да биде причина за ниско ниво на системско воспалителен статус и нарушувања на метаболизмот, што најверојатно влијае на текот на гестацијата ¹³⁶.

Зголемени нивоа на про-инфламаторни медијатори како што се интерлеукин-6 (IL-6), Ц-реактивен протеин (CRP) и матрикс металопротеиназа 9 (MMP-9) се забележани кај лица со пародонтопатија ¹³⁷⁻¹³⁹, што дефинитивно ова заболување го етаблира не само како локално, туку и како нарушување кое може да има системски последици. Некои од причините кои се поврзуваат со одредена системска подлога се проучени и докажани, а некои сеуште се во фаза на истражување.

Добро проследени и разјаснети се одредени витамини, меѓу кои витаминот Д. За него се вели дека има важна улога во иницијација и прогресија на пародонталната болест, опишан е како хормон со потенцијално влијание врз ризикот за појава и прогресија на пародонталната болест. Неговиот патогенетски ефект се потпира на три механизми: одржување на здравјето на виличните коски, антиинфламаторно дејство и антимикробна активност ¹⁴⁰⁻¹⁴¹.

Од суштинско значење за состојбата на коските, покрај витаминот Д битни се неколку дополнителни фактори. Тоа се: апсорпција на калциум од цревата, реапсорпција на калциум од бубрезите и одржување на соодветни концентрации на калциум во плазмата.

Авторите тврдат дека хомеостазата на калциум влијае врз минерализација на коските¹⁴² и имунитетот¹¹, на тој начин се вплеткува во сложените патогенетски случувања во и надвор од устата.

Во литературата наидуваме на одредени податоци кои ни потврдуваат дека витаминот Д има повеќекратни биолошки и потенцијално битни ефекти кои се одговорни за успешно менаџирање на хроничната пародонтопатија. Иако се знае дека во нејзината патогенеза клучна улога има влијанието на одредени бактерии, овие помошни и дополнителни фактори се неминовни.

Се сугерира дека концентрација на витамин Д може да го модифицира ризикот од пародонтопатија¹⁴³ преку спречување на алвеоларната загуба¹⁴⁴ или преку имунолошкиот одговор како посредник помеѓу домаќинот и инфектот.

Во врска со ова, постојат докази кои укажуваат на потенцијалната улога на внесот на калциум и витамин Д и нивното влијание врз здравјето на забите. Сепак ниту теоријата, ниту праксата во потполност ги дефинираат овие состојби, затоа наидуваме на многу контроверзии во врска со улогата на суплементација на калциум и витамин Д при хроничната пародонтопатија. Дефиницијата за употребата на оптимални нивоа на витамин Д за одржување на здравјето на коските сеуште претставува недефиниран и прилично дискутабилен момент²⁹.

Синтезата на витамин Д во телото е под влијание на различни фактори, како што се општи фактори - животната средина, или пак локални фактори (времетраење и време на изложеност на сончева светлина, диета, работа) и генетски фактори. И покрај тоа што мнозинство индивидуи од популациите живеат на места кои добиваат доволно сончева светлина во текот на целата година, недостаток на витамин Д е доста чест кај поедини возрасни групи, особено во Индија¹⁴⁵⁻¹⁴⁶.

Поедини институции препорачуваат дневно внесување на 600 mgr. калциум кај возрасни и 800 mgr. калциум кај пост-менопаузална возрасна група. Во литературата постојат податоци кои укажуваат дека, типичната индиска диета не успева¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ за да обезбеди дури 10% од дневните потреби за витамин Д и продолжува да се препорачува 400 UE на ден орален витамин Д^{145, 149-151}.

Во потрага за потребите на концентрациите на витамин Д и калциум кај пациенти со пародонтопатија со цел да го подобриме пародонтолошкиот статус, но и да заклучиме како се одразува дефицитот на овие суплементи го спроведовме ова истражување и ги добивме следните резултати:

Демографските карактеристики кои се однесуваат на полот во двете групи (испитувана и контролна), е подеднаква и изнесува 15 (50%) со однос помеѓу половите од 1:1, т.е. просечната возраст на пациентите во примерокот изнесува $42,1 \pm 4,6$ [95% CI (40,9 - 43,3)] години со минимална односно максимална возраст од 33/50 години. Сличен е наодот и кај испитаниците од испитуваната група, каде просечната возраст изнесува $42,2 \pm 4,9$ [95% CI (40,4 - 44,1)] години, а кај контролната група изнесува $42,1 \pm 4,4$ [95% CI (40,4 - 43,7)] години.

Минималната и максималната возраст во испитуваната група е 33/50 години, а во контролната група 34/49 години.

Во оваа студија испитувана е поврзаноста помеѓу BMI и пародонтопатијата кај пациенти со и без суплементација на калциум и витамин Д. Испитувањата прикажаа дека просечниот BMI кај испитуваната група изнесува $24,6 \pm 2,4$ [95% CI (23,7 - 25,5)] со минимална односно максимална вредност од $19,96/27,77 \text{ kg/m}^2$, додека кај контролната група евидентирани се вредностите $23,2 \pm 2,2$ [95% CI (22,4 - 24,1)] со минимална односно максимална вредност од $18,73/27,46 \text{ kg/m}^2$.

Поврзаноста на BMI и пародонтопатијата е честа тема во стручните и научните кругови. Многу автори се потрудиле да ја разоткријат оваа асоцијација ¹⁵²⁻¹⁵⁴. Така, Hegde ¹⁵² и Moura-Grec ¹⁵⁴ демонстрираат поврзаност помеѓу дебелината и пародонтопатијата. Maboudi ¹⁵³ потврдува дека пародонтопатијата асоцира со преддијабетичната состојба, потенцирајќи го дијабетот како важен фактор за иницијација и прогресија на пародонтопатијата. За разлика од нив Zhu¹⁵⁵ има спротивни сознанија. Вели дека истражувањата прикажуваат значајна отсутна поврзаност помеѓу BMI и пародонтопатијата. Во неговите заклучоци потенцира дека ортопантомографското снимање може да прикаже вредни податоци за откривање на абнормално нарушување во BMI кое се одразува врз густината на коската.

Во нашето истражување испитаниците од двете групи (испитувана и контролна) беа анализирани во однос на дистрибуцијата на фреквенциите на добиените вредности за калциум и витамин D. Од овој аспект наодите укажаа дека во двете групи, калциумот беше во рамките на референтниот интервал на вредности. Споредбата на нивото на калциум помеѓу трите времина на мерење, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика и во испитуваната и контролната група (Friedman Chi-Square=27,717; df=2; $p=0,0001$ vs. Friedman Chi-Square=21,717; df=2; $p=0,0001$). Но, согласно со дополнително аплицираната анализа и корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено е ниво на сигнификантност од $p < 0,02$.

Споредбата на нивото на калциум помеѓу испитувана и контролна група во второ и трето време на мерење (6 недели и 12 недели), за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика и во двете времиња на мерење и тоа во прилог на сигнификантно повисоко ниво на калциум во испитуваната група споредено со контролната (Mann-Whitney U Test: $Z = 6,698$; $p = 0,0001$ по 6 недели и Mann-Whitney U Test: $Z = 6,691$; $p = 0,0001$ по 12 недели).

Во консултации со литературата која ни беше на дофат, а која се однесува на поврзаноста на кариесот и пародонтопатијата, со калциумот, наодите се неочекувани⁹⁴. Варијациите во концентрацијата на калциумот не ги променила проценките, што укажува на промени во пародонтот кои се независни од апсорпцијата на калциумот. Agrawal¹⁵⁶ докажува дека нивото на витамин Д и калциум е обратно во корелација со случајни дијабетично неповрзани концентрации на шеќер во крвта и гликолизираниот хемоглобин. Исто така, авторите потврдуваат дека длабочината на пародонталните џепови и клиничката загуба на атачментот во услови на несоодветни вредности на калциумот, придонесуваат за напредната пародонтална деструкција, како и зголемена сериозност во прогноза на пародонталната болест. За разлика од овие сознанија Chandak¹⁵⁷ тврди дека постојат малку докази за корелација на серумскиот естрадиол, нивото на калциум во серумот и морфометриските индекси кои се однесуваат на пародонталната болест. За дефинитивни заклучоци, авторите се спремни да побараат подетални дополнителни истражувања за да ја докажат оваа корелација.

Слични сознанија детектира Silva¹⁵⁸ само наодите од неговото истражување се темелат на примена фотодинамична терапија. Haririan¹⁵⁹ пак заклучува дека calcium-binding myeloid-related protein (MRP)-8/14 може да биде важен дијагностички критериум за појава и прогресија на пародонталната болест.

Нашите наоди по однос на овие истражувања се во согласност со наодите на Silva¹⁵⁸, Haririan¹⁵⁹ а се разликуваат со Agrawal¹⁵⁶, Chandak¹⁵⁷.

Во нашата претрага споредбата на нивото на витамин Д помеѓу испитувана и контролна група во второ и трето време на мерење (6 недели и 12 недели), за $p > 0,05$, укажа на несигнификантно повисоко ниво на витамин Д во испитуваната група споредено со контролната (Mann-Whitney U Test: $Z = 0,858$; $p = 0,391$ по 6 недели и Mann-Whitney U Test: $Z = 1,272$; $p = 0,203$ по 12 недели. Сепак, по 6 и 12 недели од терапијата, нивото на витамин Д кај испитуваната група беше во задоволителна концентрација споредено со контролната група каде утврдивме умерен недостаток на овој витамин.

Jimenez⁵¹ потврдува дека поврзаноста помеѓу предвидените 25(OH)D и пародонтопатија е значително намалена при постоење три клучни компоненти (BMI, раса и

физичка активност). До слични наоди дошле Dybvik ⁹⁶ и Shirakata ⁹⁷, објаснувајќи дека недостатокот на витамин Д е клучен фактор заради незадоволителниот терапевтски ефект. Во друга студија докажано е дека витамин Д и калциумовата суплементација имаат позитивен ефект врз крајниот резултат при лекување фрактури кај остеопоротични жени за време на првите 6 недели лекување, иако ефектите по 12-недела не покажале сигнификантност ⁹⁵.

Спротивно на овие сознанија Bashutski ¹¹ по шестнеделниот додаток на витамин Д не регистрирал долготрајни ефекти, бидејќи серумските нивоа на 25(OH)D се вратиле на основните нивоа како кај пациентите третирани со плацебо.

Нашите наоди се согласуваат со наодите на ^{51, 95, 96,97}, а се контрадикторни со наодите на Bashutski ¹¹.

Во оваа студија беше следен индексот на гингивална инфламација според Löe-Silness (IGI) и индексот на крварење при сондирање (BOP).

Во испитуваната група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на IGI за консеквентно $2,8 \pm 0,2$ vs. $0,8 \pm 0,2$ vs. $0,6 \pm 0,1$. Кај 50% од испитаниците, вредноста на IGI изнесуваше за нулта време $\leq 2,8$ за Median (IQR)=2,8 (2,7-2,9); за 6 недели $\leq 0,8$ за Median (IQR)=0,8 (0,7-0,9) и за 12 недели $\leq 0,7$ за Median (IQR)=0,7 (0,6-0,7). Споредбата на висината на индексот на гингивална инфламација - IGI помеѓу трите времиња на мерење во испитуваната група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=51,254; $df=2$; $p=0,00001$.

Кај контролната група, во трите времиња на мерење согледано е опаѓање на просечната вредност на IGI за $2,8 \pm 0,2$ vs. $1,0 \pm 0,2$ vs. $0,9 \pm 0,2$. Кај 50% пациенти, интензитетот на IGI, беше во нулта врем $\leq 2,8$ за Median (IQR)=2,8 (2,6-2,9); на 6 недели $\leq 1,0$ за Median (IQR)=1,0 (0,8-1,1) и на 12 недели $\leq 0,9$ за Median (IQR)=0,9 (0,8-1,0). Споредбата на индексот на гингивална инфламација - IGI помеѓу трите времиња на мерење кај контролната група, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=50,779; $df=2$; $p=0,00001$.

Кај двете групи, испитуваната (третирана конзервативно со орално дополние на витамин Д и калциум), како и кај контролната група (третирана само конзервативно) утврдена е сигнификантна разлика на IGI во сите три анализирани комбинации на мерења.

Споредба на IGI помеѓу испитувана и контролна група во второ и трето време на мерење (6 недели и 12 недели), прикажа дека за $p < 0,05$, е утврдена сигнификантна разлика и во двете времиња на мерење и тоа во прилог на сигнификантно понизок IGI кај

испитуваната група споредено со контролната за Mann-Whitney U Test: $Z=2,525$; $p=0,012$ по 6 недели и Mann-Whitney U Test: $Z=3,603$; $p=0,0001$ по 12 недели

Ваквиот наод кај контролната група сметаме дека се должи на терапискиот конзервативен третман кој беше спроведуван кај истражувачкиот примерок. Исто така, повеќекратниот третман покрај професионалниот приод и спроведената терапија од страна на терапевтот покрај постигнатиот клинички ефект, резултираше во мотивација на пациентите да одржуваат правилна и редовна плак контрола кој директно се одрази врз наодот врз гингивалната инфламација. Идентични се причините за позитивниот тераписки ефект кај испитуваната група само што дополнителната суплементација на витаминот Д и калциумот условија подобри клинички наоди наспроти контролата.

Наодите кои се однесуваат на состојбата на гингивална инфламација кај испитувана и контролна група се во согласност со Dybvik ⁹⁶, Liu ¹¹², Teles ¹¹⁷, Hiremath ¹²⁶.

Идентични беа и резултатите добиени за гингивалното крварење (BOP). Кај испитуваната група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) согледано е опаѓање на вредностите. Споредбата на висината на индексот на гингивалното крварење - BOP помеѓу трите времиња на мерење во испитуваната група, за $p<0,05$, укажа на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=52,325; $df=2$; $p=0,0001$. Кај контролната група, во трите времиња на мерење е регистрирано опаѓање на просечната вредност на BOP - индексот, како и споредбата во трите времиња на мерење, за $p<0,05$, што укажува на сигнификантна разлика за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=50,829; $df=2$; $p=0,0001$. при споредба на BOP помеѓу испитуваната и контролната група во второ и трето време на мерење (6 недели и 12 недели).

При споредба на BOP помеѓу испитувана и контролна група во второ и трето време на мерење (6 недели и 12 недели) за $p<0,05$, утврдена е сигнификантна разлика и во двете времиња на мерење, во прилог на сигнификантно понизок BOP кај испитуваната група споредено со контролната за Mann-Whitney U Test: $Z=4,844$; $p=0,0001$ по 6 недели и Mann-Whitney U Test: $Z=5,468$; $p=0,0001$ по 12 недели.

Во спроведената студија, анализата на гингивалната инфламација и крварењето кај испитуваната група во однос на поврзаноста со калциумот прикажа дека во двете групи по 6 и 12 недели од третманот, постои зголемување на нивото на калциум кој позитивно влијае врз гингивалната инфламација т.е. евидентиран е намален индекс на г воспаление на ингивата. Сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу нивото на калциум и BOP е утврдена само после 12 недели кај испитуваната група третирана со витамин Д и калциум.

Преку наодите од испитувањата кај испитуваната група, може да се забелажи дека помеѓу нивото на витамин Д и IGI евидентна е сигнификантна негативна линеарна јака корелација по 6 и 12 недели, додека пак кај контролната група, евидентна е сигнификантна негативна линеарна умерена корелација [$r(30) = -0,388$; $p = 0,006$] само после 12 недели.

Што се однесува до гингивалното крварење кај испитуваната група, анализата укажа дека со растење на нивото на вредностите на витаминот Д доаѓа до намалување на индексот на гингивално крварење по 6 и 12 недели од почетокот на третманот. Сигнификантна линеарна негативна умерена односно јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и BOP беше утврдена после 6/12 недели кај оваа група,

Резултатите кои ги добивме беа сосема очекувани. Сметаме дека дополнително администрираните додатоци на витаминот Д и калциум влијаат врз пародонтот.

Всушност, клинички е потврдено дека витаминот Д игра важна улога во одржување хомеостазата на разни биолошки системи вклучувајќи ги неуромускулниот, скелетниот, кожниот, кардиоваскуларниот и имунолошкиот систем. Значајна улога има и при супресијата на туморските клетки. Неговото антиинфламаторно и антибактериско дејство со сигурност е потврдено, но до денес, според одредени автори не постојат цврсти докази дека витаминот Д има битна улога во одржување на хомеостазата на калциумот ¹⁶⁰.

Оттука поттекнува и објаснувањето дека позитивните клинички ефекти кај испитуваната група е последица на дополнителната суплементација со витамин Д, додека пак калциумот е само посилен посредник чие влијание е поманифестно врз коскениот субстрат.

Што се однесува до длабочината на пародонталните џепови кај испитуваната група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) евидентно е опаѓање на просечната вредност на индексот на PD во сите шест мерни точки и тоа: B/L, P/L, MB/ML, DB/DL и MP/ML. До идентични наоди дојдовме при анализа на добиените резултати и кај контролната група. Имено, евидентно опаѓање на просечната вредност на индексот на PD е регистрирано (B/L, P/L, MB/ML, DB/DL и MP/ML) во сите мерни точки во трите времиња на мерења.

Од анализите е евидентно дека кај испитувана група (третирана конзервативно со витамин Д и калциум) промената на индексот на длабочина на пародонталниот џеп е сигнификантна во сите шест точки на мерење и во сите мерни временски периоди во прилог на сигнификантно најниска вредност по 12 недели од третманот. Кај оваа група пациенти, не беше утврдена сигнификантна разлика единствено помеѓу индексот на

пародонтален џеп PD-MB/ML при споредбата по 12/6 недела. Кај контролната група (пациентите беа третирани само конзервативно) регистриран е сигнификантен наод во четири точки на мерење за индексот на пародонтален џеп (PD-B/L; PD-P/L; PD-MB/ML; и PD-DB/DL) во сите временски комбинации освен во однос на индексот PD-MB/ML при споредбата на 12/6 недела и индексот PD-DB/DL и при споредбата на 0/6 недели.

Кај оваа група за $p > 0,05$, не е утврдена сигнификантна разлика во длабочината на пародонталните џекови во две точки на мерење како PD-MP/ML и PD-DP/DL и тоа во сите испитувани временски комбинации на споредба.

Бројни вкрстени испитувања од повеќе автори покажуваат дека дефицитот на витамин Д, може да има значајна улога во патогенезата на пародонталната болест, изолирано или во комбинација со други коскени болести (артрити). Авторите на оваа тема заклучуваат дека витаминот Д има значајна улога во намалување на инфламаторниот процес во пародонтално-ткивниот процес, а секако дека не го исклучуваат и влијанието врз густината на коската⁹⁹.

De.Benedetto¹⁶¹, Krall⁷⁸ и Jimenez⁵¹ препорачуваат покрај стандардно спроведуваната конзервативна терапија на пародонталната болест, дополнителна примена на витамин Д, а не антибиотици и антисептици, затоа што витаминот Д има посебна улога во одржување на хомеостазата на оралниот епител и интегритетот на имунолошкиот систем на пародонтално-ткивниот комплекс. Дека имунитетот игра битна улога во клиничката манифестација говорат многу податоци.

Ms Mahon⁷² вели дека покрај тоа што витамин Д има улога во регулација на неспецифичниот имунитет, тој силно влијае врз специфичниот имунитет, преку В и Т лимфоцитите. Овие клетки создаваат цитокини и имуноглобулини, кои се пренесуваат на специфичен начин од страна на макрофагите и дентритичните клетки на местото каде што се одигрува имунолошката реакција, односно во плазма клетките. Супресијата на оваа реакција се претпооставува дека може да го спроведе преку витаминот Д т.е. преку суптримирање на Т лимфоцитите, секреција на имоглобулините, трансформацијата на Б лимфоцитите во плазма клетки. При овие прилично комплицирани процеси се инхибира процесот, штитејќи го организмот од имунолошки одговор со зголемување на IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa цитокини. Авторите го испитувале ефектот на витамин Д врз експресија на неспецифичниот имунолошки систем на култура од хумана гингивална клеточна култура. Тие констатирале дека по третманот на клеточната култура со 1.25 (OH)D3 се зголемува секрецијата на “cathelicidin” LL-37 и се манифестира нивниот антимикробен

ефект врз *Actinobacillus Actinomycetcomitans*, за 24 часа, бактерија одговорна за појава и развој на пароднтпатијата.

Во овој контекст Schwalfeneberg ¹¹³ потврдува дека 1,25(OH)D₃ учествува во регулацијата на неспецифичниот имунитет односно неспецифичниот одговор преку активирање на хидроген пероксидазата во моноцитите стимулирајќи синтеза на антимикробните пептиди, бета дефензинот и цатхелицидинот LL-77, кои играат главна улога во процесите на хемотаксија, клеточната репродукција, продукцијата на цитокини и хемокини. Сите тие иницираат васкуларна пермеабилност, заздравување на раната и неутрализација на бактериските ендотоксини.

Всушност објаснувањата на нашите наоди се темелат на откритијата и сознанијата на претходно цитираните автори ^{72,113}.

Добиените наоди од ова истражување се согласуваат со Zhan ¹⁰⁰, Philstrom ¹⁰⁸, Eke ¹⁰⁹ Hiremath ¹²⁶.

Во ова истражување спроведена е анализа на меѓусебната поврзаност помеѓу индексот на продонтален џеб во шест точки на мерење и нивото на калциум во двете испитувани времиња.

Наодите укажаа дека 6 недели од третманот, за $p > 0,05$, во двете групи постои несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу нивото на калциум и индексот на PD. По 12 недели од третманот, регистрирана е сигнификантна линеарна негативна јака корелација само кај испитуваната група, помеѓу нивото на калциум и индексот PD-P/L. Регистрираната корелација е негативна т.е. со растење на нивото на калциум сигнификантно се намалува индексот на PD-P/L. По 12 недели од третманот, поврзаноста на нивото на калциум со сите индекси на пародонталниот џеб (со исклучок на PD-P/L), за $p > 0,05$, укажа несигнификантна линеарна негативна корелација т.е. со растењето на нивото на калциум несигнификантно се намалува вредноста на индексите на PD во останатите пет точки.

Што се однесува до анализата на меѓусебната поврзаност помеѓу индексот на продонтален џеб во шест точки на мерење и нивото на витамин Д по 6 и 12 недели од третманот, во двете групи, евидентиравме линеарна негативна корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот PD т.е. со растење на нивото на витамин Д во крвта се намалува индексот на PD во сите точки. По 6 недели од третманот, кај испитуваната група, регистрирана е сигнификантна линеарна негативна умерена/ јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот PD т.е. со растење на вредностите на витамин Д сигнификантно се намалуваат индексите на PD во пет точки (PD-B/L, PD-P/L, PD-MB/ML,

PD-DB/DL, PD-DP/DL. Сигнификантна корелација не е регистрирана помеѓу нивото на витамин Д и индексот на PD-MP/ML ($r(30) = -0,266$; $p = 0,155$).

По 12 недели од третманот, кај испитуваната група, забележана е сигнификантна линеарна негативна умерена/ јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот PD во сите шест точки на мерење (PD-B/L, PD-P/L, PD-MB/ML, PD-DB/DL, PD-MP/ML, PD-DP/DL).

Сосема е логично е да заклучиме дека витаминот Д и калциумот позитивно влијаат врз ткивата на пародонталниот комплекс. Недостатокот на витаминот Д влијае врз процесите на минерализација на виличните коски што се одразува со намалена коскена густина¹ и длабоки пародонтални џепови^{9,10, 45, 46, 75-77}.

Нашите наоди се совпаѓаат со наодите на^{9,10, 78, 26,81}, а се во контрадикторност со⁸².

Клинички губиток на атачмент односно миграцијата на епителниот припој беше одредуван кај испитуваната група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели). Анализата прикажа опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-B/L, P/L, MB/ML, DB/DL, MP/ML, освен за -MB/ML каде не е утврдена сигнификантна разлика.

Опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-B/L, P/L, MB/ML, DB/DL, MP/ML, DP/DL во трите времиња на мерење е регистриран кај контролната група каде е евидентна сигнификантна разлика.

Кај испитуваната група третирана конзервативно со дополние на витамин Д и калциум, за $p < 0,02$, утврдена е сигнификантна разлика на индексот на CAL-B/L, P/L, MB/ML, DB/DL, MP/ML и DP/DL во сите три анализирани комбинации на мерења 0/6 недели; 0/12 недели и 6/12 недели. Најдобри клинички ефекти беа забележани по 12 недели од третманот.

Споредба на индексот на CAL-B/L помеѓу двете групи (испитувана и контролна) во второ и трето време на мерење (после 6 недели и 12 недели од терапијата) укажа дека за $p < 0,05$, утврдена е сигнификантна разлика само после 12 недели и тоа во прилог на сигнификантно понизок индекс на CAL-B/L кај испитуваната група споредено со контролната. Одредуваниот индекс CAL-P/L помеѓу двете групи во второ и трето време на мерење (после 6 недели и 12 недели од терапијата). Идентично како на претходните мерења и овде, при двете мерења, за $p > 0,05$, вредноста на индексот на CAL-P/L кај испитуваната група беше понизок од оној кај контролната група но, тука анализата на тестирањето на оваа разлика не укажа на сигнификантност на разликите на вредностите.

Направената споредба на индексот на CAL-MB/ML помеѓу двете групи во второ и трето време на мерење (по 6 недели и 12 недели од терапијата) при што за $p > 0,05$, не е

утврдена сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test: $Z=1,712$; $p=0,087$ vs. Mann-Whitney U Test: $Z=1,267$; $p=0,205$). По 6 односно после 12 недели од терапијата, индексот на CAL-MB/ML беше несигнификантно понизок кај испитуваната група споредена со контролната група.

Мерењата кои се однесуваат на CAL-DB/DL евидентираа дека нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи испитувана (третирана конзервативно со витамин Д и калциум) и контролна (третирана конзервативно) во однос на индексот на CAL-DB/DL. При двете мерења, вредноста на индексот на CAL-DB/DL кај испитуваната група беше понизок од оној кај контролната, но разликата не беше сигнификантна за $p>0,05$. Истотака по 6 и 12 недели од терапијата не се забележа сигнификантна разлика помеѓу двете групи (испитувана и контролна) во однос на висината на индексот на CAL-MP/ML. Вредноста на овој индекс по 6 и 12 недели беше несигнификантно понизок кај испитуваната во споредба со контролната група. До идентични наоди дојдовме и при анализите кои се однесуваа на CAL-DP/DL.

Сумарната анализа на клиничкиот губиток на атачмент кај испитувана група прикажа дека во групата третирана конзервативно со дополнување на витамин Д и калциум CAL индексот е сигнификантно намален во сите шест точки на мерење и во сите временски комбинации со најниска вредност на овој индекс по 12 недели. Што се однесува до контролната група каде пациентите се третирани само конзервативно вредностите на CAL индексот прикажа сигнификантно намалување во пет точки на мерење (CAL -P/L; CAL -MB/ML; CAL -DB/DL; CAL -MP/ML; CAL -DP/DL) во сите временски комбинации на споредба освен B/L при споредбата на 12/6 недела.

Добиените наоди се донекаде очекувани. Генерално евидентни се подобрувања во најголем дел од мерните точки и во сите временски фази за индексот на пародонтален џеп и губиток на атачмент, кај испитуваната и контролната група, освен во мал број одредени точки. Сметаме дека конзервативниот третман кој е спроведен кај двете групи резултира со подобар клинички наод по 6 и 12 недели од третманот. Минималната предност кај испитуваната група се должи на дополнителната суплементација која има свое влијание врз пародонтот. Нашите размислувања одат во насока на фактот дека краткорочниот период на следење (максимално 12 недели) не би можел да ја прикаже реалната придобивка на комбинираната терапија. Силно сме убедени дека една подолгорочна студија би ги претставила по видливо вистинските ефекти на локалната терапија дополнета со орална суплементација.

Во ова истражување е испитувана и поврзаноста на витаминот Д и калцимот со индексот на клинички губиток на атачмент.

На овој план во литературата постојат многу податоци, кои се несинхронизирани. Затоа во овие услови и на овие простори сеуште не е можно да се извлече сериозен став по ова прашање, кое подоцна би се реформулирал во протокол.

Испитувајќи ја поврзаноста на витаминот Д и калциумот Krall и сор.⁷⁸ потврдуваат дека примената на Са и додатоци на витамин Д резултираат со 60% понизок коефициент губење заби во устата. Исти сознанија добавиле и други автори кои потврдуваат дека ниски 25(OH)D концентрации се поврзани со повисока преваленца на пародонтопатијата кај испитуваните пациенти^{9,10, 26,81,87}.

Дали дефицитот на витамин Д и калциум се одразува врз пародонталниот статус сеуште не е дефиниран. Поедини истражувачи тврдат дека суплементацијата не е од битно значење, дека сончевата енергија има најголем удел. Таа не делува само локално, туку и системски⁸². Друга група автори немаат коинкретен став и скромно сугерираат дека можеби витаминот Д имаат свое влијание, но калкава е неговата партиципација сеуште не е дефинирано⁸⁶.

Во спроведената студија на истражувачкиот примерок, анализите кои се однесуваат на меѓусебната поврзаност помеѓу индексот на миграција на епителен припој - CAL во шест точки на мерење и нивото на калциум резултираше во следното: кај испитуваната група (третирана конзервативно дополнета со орална примена на витамин Д и калциум) после 6 и 12 недели, за $p > 0,05$, укажа дека помеѓу индексот на CAL и нивото на калциум генерално постои несигнификантна линеарна негативна корелација т.е. со растењето на нивото на калциум несигнификантно се намалува индексот на CAL во секоја од шесте точки на мерење.

Сигнификантна линеарна негативна слаба корелација која е согледана, после 12 недели во три точки (CAL-B/L, CAL-P/L, CAL-MP/ML). Анализата на контролната група (третирани само конзервативно) прикажа речиси идентични резултати. По 6 и 12 недели, за $p > 0,05$, укажа дека помеѓу индексот на CAL и нивото на калциум генерално постои несигнификантна линеарна негативна корелација - со растењето на нивото на калциум несигнификантно се намалува индексот на CAL во сите шест точки.

Во овој контекст, при анализа на меѓусебната поврзаност помеѓу индексот на миграција на епителниот припој (CAL) во шест точки на мерење и нивото на витамин Д, наодите ги добивме следните сознанија: постои негативна линеарна корелација помеѓу нивото на витамин Д и CAL индексот со растење на нивото на витамин Д се намалува индексот CAL. По 6 недели од третманот, во испитуваната група, не е евидентна сигнификантна корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот CAL во ниедна од испитуваните точки

на мерење. По 12 недели од третманот, кај испитуваната група, согледана е сигнификантна линеарна негативна умерена/јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот CAL т.е. со растење на нивото на витамин Д сигнификантно се намалува индексот на CAL во четири точки (CAL-B/L, CAL-P/L, CAL-MB/ML, CAL-DB/DL). Сигнификантна корелација не е регистрирана помеѓу нивото на витамин Д и CAL -MP/ML и CAL -DP/DL.

Додека пак по 6 и 12 недели од третманот, кај контролната група, не е регистрирана сигнификантна поврзаност на нивото на витамин Д со индексот CAL во ни една од шестте точки на мерење.

Анализата на добиените наоди укажува сепак на скромна предност кај испитуваната наспроти контролната група, по однос на овој испитуван критериум.

Клиничкиот статус проценуван преку вредностите на испитуваните индекси прикажа корегирани индекси кои резултираа во задоволителен клинички наод кај двете испитувани групи. Овој ефект се должи на конвенционално спроведуваниот третман кој е основа на секоја пародонтална терапија. Предноста кај испитуваната наспроти контролната група иако е минимална сметаме дека е последица на дополнителна примена на витаминот Д и калциумот, чии својства и влијанија во организмот кои се одамна докажани. Каков би бил ефектот во устата, поточно на алвеоларната коска како дел од пародонциумот, исто така постојат записи и сознанија кои се неусогласени. Вообичаено се реферираат од никакви, минимални до сериозни и задоволителни ефекти.

Врз основа на спроведената студија можеме со сигурност да потврдиме дека нивното влијание е несомнено, но клиничките ефекти се ограничени заради краткорочност на студијата. Во овој контекст предлагаме, но истовремено земаме нова обрска да направиме подолгорочно истражување во кое добиените резултати ќе бидат убедливи, со кои би ја потврдиле важноста на витаминот Д и калциумот во третманот на пародонталната болест.

6.Заклучоци

Од спроведеното истражување може да ги извлечеме следните заклучоци:

I-гингивална инфламација (GI)

1. Гингивалната инфламација кај испитуваната и контролната група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) прикажа опаѓање на просечните вредности.
2. Во испитуваната и контролната група, за $p < 0,02$, утврдена е сигнификантна разлика за индексот на GI во сите три анализирани мерења, со сигнификантно најниска вредност по 12 недели.
3. За $p < 0,05$, утврдена е сигнификантна разлика со понизок IGI кај испитуваната наспроти контролната група по 6 и 12 недели .
4. Кај испитуваната група по 6 и на 12 недели од третманот, утврдено е дека зголемувањето на нивото на калциум и витамин Д влијае врз намалување на IGI.

II-гингивално крварење (BOR)

1. Кај испитуваната и контролната група, по 6 и 12 недели евидентно е опаѓање на просечната вредност на BOR.
2. BOR индексот кај испитуваната и контролната група, во двете анализирани мерења за $p < 0,02$, прикажа сигнификантна разлика, со најниски вредности по 12 недели од третманот.
3. Споредбата на BOR помеѓу испитуваната и контролната група по 6 и 12 недели, за $p < 0,05$, потврди сигнификантна разлика во двете времиња на мерење во прилог на сигнификантно понизок BOR кај испитуваната група.

III-длабочина на пародонтален џеп (DP)

1. Во испитуваната група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) евидентно е опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-B/L, P/L, MB/ML, DB/DL, MP/ML и DP/DL.
2. Опаѓање на просечната вредност на индексот на PD-B/L, P/L, MB/ML, DB/DL, MP/ML, во трите времиња на мерење беше евидентен и кај контролната група, освен за PD-DP/DL каде е евидентно благо покачување по 6 недели споредено со нулта време, а потоа опаѓање со несигнификантно најниска вредност по 12 недели од терапијата.
3. Споредбата на индексот на PD-B/L, P/L, MB/ML, DB/DL, помеѓу трите времиња на мерење кај испитуваната и контролната група, за $p < 0,05$, прикажа сигнификантна разлика.
4. Во испитуваната група за $p > 0,05$, не е утврдена сигнификантна разлика во длабочина на пародонталниот џеп кај PD-MP/ML и PD-DP/DL, во сите испитувани временски комбинации.

5. Кај испитуваната група евидентна е промена на IPD која е сигнификантна во сите шест временски точки на мерење и во сите временски комбинации во прилог на сигнификантно најниска вредност по 12 недели.
6. Кај испитуваната група, не е утврдена сигнификантна разлика единствено помеѓу PD-MB/ML при споредба во 12 и 6 недела од третманот.
7. Кај контролната група промената на PD беше сигнификантна во четири точки на мерење (PD-B/L; PD-P/L; PD-MB/ML; и PD- DB/DL) во сите временски комбинации на споредба, освен во однос на индексот PD-MB/ML при споредбата во 12 и 6 недела и индексот PD- DB/DL при споредбата на 0-време и 6 недели.

IV- клинички губиток на атачмент (CAL)

1. Во испитуваната и контролната група, во трите времиња на мерење (0-време, 6 недели и 12 недели) беше согледано опаѓање на просечната вредност на индексот на CAL-B/L, P/L, MB/ML, DB/DL, MP/ML и DP/DL.
2. Кај контролна група -промената на индексот на миграција на епителен припој - CAL беше сигнификантна во пет точки на мерење (CAL -P/L; CAL -MB/ML; CAL - DB/DL; CAL -MP/ML; CAL -DP/DL) во сите временски комбинации на споредба освен во однос на CAL-B/L во 12 и 6 недела
3. Кај испитуваната група прикажа промена на CAL која е сигнификантна во сите шест временски точки на мерење и во сите временски комбинации на споредба со сигнификантно најниска вредност по 12 недели.

V - корелација помеѓу клиничкиот наод на двете групи со и без орална суплементација со витамин Д и калциум

1. По 12 недели од третманот, помеѓу нивото на калциум и IGI постоеше: сигнификантна негативна линеарна умерена корелација кај испитуваната и сигнификантна негативна линеарна слаба корелација кај контролната група.
2. По 12 недели, во двете групи сигнификантно се намалуваше индексот на гингивална инфламација, со поголем интензитет на корелација кај испитуваната група.
3. Сигнификантна линеарна негативна слаба корелација помеѓу нивото на калциум и BOP утврдена е само по 12 недели во испитуваната група.
4. Во испитуваната група, помеѓу нивото на витамин Д и GI постои сигнификантна негативна линеарна јака корелација по 6 и 12 недели од третманот.
5. Кај контролната група, регистрирана е сигнификантна негативна линеарна умерена корелација само по 12 недели од третманот.

6. Поголем интензитет на корелација е евидентен кај испитуваната група третирана со витамин Д и калциум, наспроти контролата.
7. Сигнификантна линеарна негативна умерена односно јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и ВОР утврдена е по 6/12 недели кај испитуваната група.
8. Испитуваната корелација помеѓу нивото на витамин Д и ВОР во контролната група, за $p > 0,05$, не беше сигнификантна.
9. Кај двете групи 6 недели од третманот, за $p > 0,05$, евидентна е несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу нивото на калциум и индексот на PD.
10. По 12 недели од третманот, регистрирана е сигнификантна линеарна негативна јака корелација само кај испитуваната група, помеѓу нивото на калциум и индексот PD-P/L.
11. По 12 недели од третманот, поврзаноста на нивото на калциум со сите индекси на пародонталниот џеб (со исклучок на PD-P/L), за $p > 0,05$, укажа на несигнификантна линеарна негативна корелација.
12. Во однос на суплементацијата на витаминот Д по 6 и 12 недели од третманот, во двете групи, постои линеарна негативна корелација помеѓу нивото на витамин Д и PD.
13. Шест недели од третманот, во испитуваната група, со растење на нивото на витамин Д сигнификантно се намалуваат индексите на PD во пет точки (PD-B/L, PD-P/L, PD-MB/ML, PD-DB/DL, PD-DP/DL). Сигнификантна корелација не е согледана само помеѓу нивото на витамин Д и индексот на PD-MP/ML.
14. По 12 недели од третманот, кај испитуваната група, регистрирана е сигнификантна линеарна негативна умерена/јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот PD во сите шест точки на мерење.
15. Кај испитуваната група после 6 и 12 недели, за $p > 0,05$, укажа дека помеѓу индексот на CAL и нивото на калциум постои несигнификантна линеарна негативна корелација.
16. Сигнификантна линеарна негативна слаба корелација е евидентирана, по 12 недели во три точки (CAL-B/L, CAL-P/L, CAL-MP/ML)
17. Кај контролната група по 6 и 12 недели, за $p > 0,05$, евидентно е дека помеѓу CAL и нивото на калциум генерално постои несигнификантна линеарна негативна корелација.
18. Евидентно е постоење негативна линеарна корелација помеѓу нивото на витамин Д и CAL.

19. Шест недели од третманот, во испитуваната група, не е регистрирана сигнификантна корелација помеѓу нивото на витамин Д и CAL во ниедна од точките на мерење.
20. По 12 недели од третманот, кај испитуваната група, евидентна е сигнификантна линеарна негативна умерена/јака корелација помеѓу нивото на витамин Д и индексот CAL во четири точки (CAL-B/L, CAL-P/L, CAL-MB/ML, CAL-DB/DL). Сигнификантна корелација не е потврдена помеѓу нивото на витамин Д и индексот на CAL -MP/ML и CAL -DP/DL.
21. По 6 и 12 недели од третманот, кај контролната група, не е регистрирана сигнификантна поврзаност на нивото на витамин Д со CAL во ниедна од шестте точки на мерење.

VI- Генерален заклучок

По спроведениот третман евидентни се подобрувања во сите испитувани клинички параметри во двете групи, независно од испитуваните временски мерни точки по 6 и 12 недели од третманот, освен во коскената добивка, каде не е регистрирана промена во рендгенолошкиот наод по 6 или 12 недели.

Анализата сепак прикажа лесна превалентност на позадоволителен клинички наод кај пациентите третирани конзервативно, каде локалниот третман е дополнет со орална суплементација од витамин Д и калциум. Наодите несигнификантно се намалени кај испитуваната група по 6 и 12 недели од третманот.

Дополнетата терапија со витамин Д и калциум резултираше во посолиден и поуспешен тераписки ефект, особено по 12 недели од третманот кај испитуваната, наспроти контролната група.

7. Литература

1. Khadilkar VV, Khadilkar AV. Use of vitamin d in various disorders. IndianJ Pediatr. 2013;80(3):215-218.

2. WHO. Strategies and approaches in oral disease prevention and health promotion. 2007. http://www.who.int/oral_health/strategies/cont/en/index.html.
3. Nakano K, Nemoto H, Nomura R, et al. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(1):64-68. [PubMed]
4. Dunning T. Periodontal disease-the overlooked diabetes complication. *Nephrol Nurs J*. 2009;36(5):489-495. [PubMed]
5. Katz J, Chegini N, Shiverick KT, et al. Localization of P gingivalis in preterm delivery placenta. *J Dent Res*. 2009;88(6):575-578. [PMC free article] [PubMed]
6. Bingham CO, 3rd, Moni M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):345-353. [PMC free article][PubMed]
7. Martelli FS, Martelli M, Rosati C, Fanti E. Vitamin D: relevance in dental practice. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2014; 11(1): 15-19.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281.
9. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:1433-1439.
10. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Spearie CL, et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82:25-32.
11. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res* 2011; 90:1007-1012.
12. Krall EA Nutrition and teeth. In: *Nutritional aspects of osteoporosis*. 2nd ed. Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, editors. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2004; pp 153-162.
13. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351:805-806.
14. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. 2006; *Am J Clin Nutr* 84:18-28.
15. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. (2011). The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 96:53-58.

16. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, PiccianoMF, Yetley EA (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 88:1519-1527.
17. De Luca HF .Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80 2004; (6 Suppl):1689S-1696S. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA.
18. Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. [Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures.](#) *J Clin Invest.* 2008 Feb;118(2):421-8. doi: 10.1172/JCI33612. Review. PMID:18246192
19. Kousteni S, Bilezikian JP. The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. *Curr Osteoporos Rep.* 2008 Jun;6(2):72-6. Review. PMID:18778567.
20. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical in patients. *N Engl J Med.* 1998 Mar 19;338(12):777-83.
21. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. [Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health.](#) *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007 Aug;(158):1-235. Review. PMID: 18088161
22. Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, Fujii Y, Shiraki M, Inoue D, Endo I, Okano T, Hirota T, Kurahashi I, Matsumoto T. Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D₃ load in Japanese subjects. *J Bone Miner Metab.* 2011 Jan;29(1):103-10. doi: 10.1007/s00774-010-0200-5. Epub 2010 Jun 22.
23. Götz L, Buerfent BC, Hofmann A, Hübner MP, Rühl H, Fricker N, et al. Genome-wide transcriptome induced by *Porphyromonas gingivalis* LPS supports the notion of host-derived periodontal destruction and its association with systemic diseases. *Innate Immun.* 2016;22(1):72-84. [PubMed] [Google Scholar]
24. Li H, Zhou X, Zhang J. Induction of heme oxygenase-1 attenuates lipopolysaccharide-induced inflammasome activation in human gingival epithelial cells. *Int J Mol Med.* 2014;34(4):1039-1044. [PubMed] [Google Scholar]
25. Luo W, Wang CY, Jin L. Baicalin downregulates *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-upregulated IL-6 and IL-8 expression in human oral keratinocytes by negative regulation of TLR signaling. *PLoS One.* 2012;7(12):e51008. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] 2012;7(12):e51008. [PMC free article][PubMed]

26. White JH. Vitamin D deficiency and the pathogenesis of Crohn's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:23-28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Du J, Li R, Yu F, Yang F, Wang J, Chen Q, et al. Experimental study on 1,25(OH)₂ D₃ amelioration of oral lichen planus through regulating NF-κB signaling pathway. *Oral Dis.* 2017;23(6):770-778. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Zhao H, Zhang H, Wu H, Li H, Liu L, Guo J, et al. Protective role of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:57-57. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D₃ and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):108-113. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Li H, Xie H, Fu M, Li W, Guo B, Ding Y, et al. 25-hydroxyvitamin D₃ ameliorates periodontitis by modulating the expression of inflammation-associated factors in diabetic mice. *Steroids.* 2013;78(2):115-120. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Qin X, Wang X. [Role of vitamin D receptor in the regulation of CYP3A gene expression.](#) *Acta Pharm Sin B.* 2019 Nov;9(6):1087-1098. doi: 10.1016/j.apsb.2019.03.005. Epub 2019 Apr 4. Review. PMID: 31867158
32. Van Belle TL, Vanherwegen AS, Feyaerts D, De Clercq P, Verstuyf A, Korf H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and its analog TX527 promote a stable regulatory T cell phenotype in T cells from type 1 diabetes patients. *PLoS One.* 2014;9(10):e109194. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1088-1095. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Li H, Zhong X, Li W, Wang Q. [Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on experimental periodontitis and AhR/NF-κB/NLRP3 inflammasome pathway in a mouse model.](#) *J Appl Oral Sci.* 2019 Nov 4;27:e20180713. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0713. E Collection 2019. PMID: 31691738
35. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125-135. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Kim S, Stephens LD, Fitzgerald R. How much is too much? Two contrasting cases of excessive vitamin D supplementation. *Clin Chim Acta.* 2017;473:35-38. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-210. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Tada H, Matsuyama T, Nishioka T, Hagiwara M, Kiyoura Y, Shimauchi H, et al. *Porphyromonas gingivalis* gingipain-dependently enhances IL-33 production in human gingival epithelial cells. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152794. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Pahumunto N, Chotjumlong P, Makeudom A, Krisanaprakornkit S, Dahlen G, Teanpaisan R. Pro-inflammatory cytokine responses in human gingival epithelial cells after stimulation with cell wall extract of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* subtypes. *Anaerobe*. 2017;48:103-109. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. De Smet M, Fleet J. Constitutively active RAS signaling reduces 1,25 dihydroxyvitamin D-mediated gene transcription in intestinal epithelial cells by reducing vitamin D receptor expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:194-201.[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Reins RY, Mesmar F, Williams C, McDermott AM. Vitamin D induces global gene transcription in human corneal epithelial cells: implications for corneal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(6):2689-2698. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Margolis RN, Christakos S. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation: an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:208-214. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D 59 and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* 2008;23, 974-979.
44. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One* 2015; 10, e0141770.
45. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179, 630-636.
46. Solidoro P, Bellocchia M, Facchini F. The immunobiological and clinical role of vitamin D in obstructive lung diseases. *Minerva Med* 2016; 107, 12-19.
47. van Etten E, Mathieu C (2005) Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97, 93-101.

48. Naseem S, Baneen U. [Systemic inflammation in patients of chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome.](#) J Family Med Prim Care. 2019 Oct 31;8(10):3393-3398. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_482_19. eCollection 2019 Oct. PMID: 31742175
49. Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. Can Respir J 2009; 16, 75-80.
50. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Periodontitis, atherosclerotic cardiovascular disease and vitamin D. Am J Cardiol 2009; 104, 1164.
51. Jimenez M, Giovannucci E, Krall Kaye E, Joshipura KJ, Dietrich T. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. Public Health Nutr 2014; 17, 844-852.
52. Lee HJ, Je DI, Won SJ, Paik DI, Bae KH Association between vitamin D deficiency and periodontal status in current smokers. Community Dent Oral Epidemiol 2015 43, 471-478.
53. Han X, Lin X, Yu X, Lin J, Kawai T, LaRosa KB et al. Porphyromonas gingivalis infection-associated periodontal bone resorption is dependent on receptor activator of NF- κ B ligand. Infect Immun 2013; 81, 1502-1509.
54. Han J, Cheng C, Zhu Z, Lin M, Zhang DX, Wang ZM, Wang S [Vitamin D reduces the serum levels of inflammatory cytokines in rat models of periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease.](#) J Oral Sci. 2019;61(1):53-60. doi: 10.2334/josnusd.17-0357. PMID: 30918217
55. Nie YC, Wu H, Li PB, Luo YL, Zhang CC, Shen JG et al. Characteristic comparison of three rat models induced by cigarette smoke or combined with LPS: to establish a suitable model for study of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther 2012; 25, 349-356.
56. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187, 347-365.
57. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol 1994; 65, 260-267.
58. Brook I, Frazier EH. Immune response to Fusobacterium nucleatum and Prevotella intermedia in the sputum of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Chest 2003; 124, 832-833.
59. Deo V, Bhongade ML, Ansari S, Chavan RS. Periodontitis as a potential risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. Indian J Dent Res 2009; 20, 466-470.
60. Zhou X, Wang Z, Song Y, Zhang J, Wang C. Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2011; 105, 67-73.

61. Si Y, Fan H, Song Y, Zhou X, Zhang J, Wang Z. Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *J Periodontol* 2012; 83, 1288-1296.
62. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360, 2445-2454.
63. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2012; 122, 2749-2755.
64. Song B, Zhang Y, Chen L, Zhou T, Huang W, Zhou X The role of toll-like receptors in periodontitis. *Oral Dis* 2017; 23, 168-180.
65. Baeke F, van Etten E, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* 2008; 29, 376-387.
66. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010; 65, 215-220.
67. Zhou X, Han J, Song Y, Zhang J, Wang Z. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, oral health and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol* 2012; 39, 350-356,
68. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 2014; 5, 151.
69. Lin R. Crosstalk between Vitamin D Metabolism, VDR Signalling, and Innate Immunity. *Biomed Res Int* 2016; 1375858.
70. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311, 1770-1773.
71. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J et al. 1 α ,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D₃, a natural metabolite of 1 α ,25-dihydroxy vitamin D₃: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Mol Genet Metab* 2002; 76, 46-56.
72. McMahon L, Schwartz K, Yilmaz O, Brown E, Ryan LK, Diamond G. Vitamin D-mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells. *Infect Immun* 2011; 79, 2250- 2256.
73. Wang Q, Li H, Xie H, Fu M, Guo B, Ding Y et al. 25-Hydroxyvitamin D₃ attenuates experimental periodontitis through downregulation of TLR4 and JAK1/STAT3 signaling in diabetic mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 135, 43-50.
74. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, de Zwart P et al. Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system. *Nutrients*, 2016 ; doi: 10.3390/nu8060319

75. van de Peppel J, van Leeuwen JP. Vitamin D and gene networks in human osteoblasts. *Front Physiol* 2014; 5, 137.
76. Hagino H. Vitamin D3 analogs for the treatment of osteoporosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93, 327-332.
77. Thomas T, Briot K. Vitamin D, bone metabolism and fracture risk. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016; 14, 122-126.
78. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, et al. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med.* 2001;111:452-456. [[PubMed](#)]
79. Newton HM, Sheltawy M, Hay AW, et al. The relations between vitamin D₂ and D₃ in the diet and plasma 25OHD₂ and 25OHD₃ in elderly women in Great Britain. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:760-764. [[PubMed](#)]
80. Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJ, et al. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am J Clin Nutr.* 1987;46:1005-1010. [[PubMed](#)]
81. Liu K, Meng H, Tang X, et al. Elevated plasma calcifediol is associated with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80:1114-1120. [[PubMed](#)]
82. Dunning JM. The influence of latitude and distance from seacoast on dental disease. *J Dent Res.* 1953;32:811-829. [[PubMed](#)]
83. Britten RH, Perott GSJ. Summary of physical findings on men drafted in the World War. *Public Health Rep.* 1941;56:41-62.
84. Ferguson RA. Some observations on diet and dental disease. *J Am Dent Assoc.* 1935;22:392-401.
85. Nizel AE, Bibby BG. Geographical variations in caries prevalence in soldiers. *J Am Dent Assoc.* 1944;31:1619-1626.
86. Park K, Elias PM, Oda Y, et al. Regulation of cathelicidin expression by an ER stress-signaling, vitamin D receptor-independent pathway. *J Biol Chem.* 2011;286:34121-34130. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
87. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89:552-572. [[PubMed](#)]
88. Adams JS, Liu PT, Chun R, et al. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1117:94-105. [[PubMed](#)]
89. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol.* 1997;14:33-53.

90. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, et al. 1a,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits CD40L-induced proinflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine*. 2009;45:190-197. [\[PubMed\]](#)
91. Muller K, Gram J, Bollerslev J, et al. Down-regulation of monocyte functions by treatment of healthy adults with 1a,25-dihydroxyvitamin D₃. *Int J Immunopharmacol*. 1991;13:525-530. [\[PubMed\]](#)
92. Muller K, Haahr PM, Diamant M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine*. 1992;4:506-512. [\[PubMed\]](#)
93. Rafique S, Hingorjo MR, Mumtaz M, Qureshi MA. [The relationship of 1,25-dihydroxyvitamin D and Vitamin D binding protein in periodontitis](#). *Pak J Med Sci*. 2019;35(3):847-851. doi: 10.12669/pjms.35.3.482.PMID: 31258606
94. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010;81:1708-1724. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
95. Bertrand KA, Giovannucci E, Liu Y, et al. Determinants of plasma 25-hydroxyvitamin D and development of prediction models in three US cohorts. *Br J Nutr*. 2012;108:1889-1896. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
96. Dybvik T, Leknes KN, Bøe OE, Skavland RJ, Albandar JM. [Bioactive ceramic filler in the treatment of severe osseous defects: 12-month results](#). *J Periodontol*. 2007 Mar;78(3):403-10.PMID:17335363
97. Shirakata Y, Setoguchi T, Machigashira M, Matsuyama T, Furuichi Y, Hasegawa K, Yoshimoto T, Izumi Y. [Comparison of injectable calcium phosphate bone cement grafting and open flap debridement in periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial](#). *J Periodontol*. 2008 Jan;79(1):25-32. doi: 10.1902/jop.2008.070141
98. Grant WB A review of the role of solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D in reducing risk of dental caries. *Dermatoendocrinol* 2011; 3:193- 198.
99. Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res* 2013 ;92:689-693.
100. Zhan Y, Samietz S , Holtfreter B , Hannemann A , Meisel B , Nauck M , Völzke H, Wallaschofski H , Dietrich T , Kocher T. Prospective Study of Serum 25-hydroxy Vitamin D and Tooth Loss. *J Dent Res* 93(7):639-644, 2014.
101. Boggess KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo CA Jr. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol* 2011; 82:195-200.

102. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA (2005). Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr* 82:575-580.
103. Hujoel PP . Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2013;71:88-97.
104. 1Chen YC, Ninomiya T, Hosoya A, Hiraga T, Miyazawa H, Nakamura H 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits osteoblastic differentiation of mouse periodontal fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2012 ; 57:453-459.
105. Tang X, Pan Y, Zhao Y . Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Oral Biol* 2013; 58:397-407.
106. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board . Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
107. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):491-516. doi: 10.1016/j.cden.2005.03.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Philstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366:1809-1820. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67728-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91:914-920. doi: 10.1177/0022034512457373. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Montero-Aguilar M, Muñoz-Torres F, Elías-Boneta AR, Dye B, Joshipura KJ. High levels of periodontal disease among the older adult population in San Juan, Puerto Rico. *Commun Dent Health.* 2012;29:224-228. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci.* 2009;51:11-20. doi: 10.2334/josnurd.51.11. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Liu K., Meng H., Hou J. Activity of 25-hydroxylase in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *PLoS ONE.* 2012;7:e52053. doi: 10.1371/journal.pone.0052053. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011;55:96-108. doi: 10.1002/mnfr.201000174. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

114. Van der Velden U., Kuzmanova D., Chapple I.L. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.* 2011;38(Suppl. 11):142-158. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01663.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Bikle DD. Vitamin D and the immune system: Role in protection against bacterial infection. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008;17:348-352. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282ff64a3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Stein SH, Tipton DA. Vitamin D and its impact on oral health—An update. *J. Tenn. Dent. Assoc.* 2011;91:30-33; quiz 34-35. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Teles FR, Teles RP, Martin L, Socransky SS, Haffajee AD. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor- α , adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2012;83:1183-1191. doi: 10.1902/jop.2011.110346. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Zhang X, Meng H, Sun X, Xu L, Zhang L, Shi D, Feng X, Lu R, Chen Z. Elevation of vitamin D-binding protein levels in the plasma of patients with generalized aggressive periodontitis. *J. Periodontal Res.* 2013;48:74-79. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01505.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Stewart S, Hanning R. Building osteoporosis prevention into dental practice. *J. Can. Dent. Assoc.* 2012;78:c29. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Al Habashneh R., Alchalabi H., Khader Y.S., Hazza'a A.M., Odat Z., Johnson G.K. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J. Periodontol.* 2010;81:1613-1621. doi: 10.1902/jop.2010.100190. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J. Periodontol.* 2005;76(Suppl. 11):2116-2124. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2116. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK., Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J. Periodontal Res.* 2011;46:97-104. doi: 10.1111/j.1600-0765.2010.01317.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle H.B. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2011. [[Google Scholar](#)]

124. Glade MJ. Vitamin D. Health panacea or false prophet? *Nutrition*. 2013;29:37-41. doi: 10.1016/j.nut.2012.05.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Hildebolt CF. Effect of vitamin D and calcium periodontitis. *J. Periodontol*. 2005;76:1576-1587. doi: 10.1902/jop.2005.76.9.1576. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Hiremath VP, Rao CB, Naiak V, Prasad KV. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: A dose response randomized controlled trial. *Indian J. Public Health*. 2013;57:29-32. doi: 10.4103/0019-557X.111365. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, Šinkūnaitė E, Daugėlaitė G. The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Jun 12;54(3). pii: E45. doi: 10.3390/medicina54030045.
128. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol*. 2011;3(5304):1-15. doi: 10.3402/jom.v3i0.5304. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
129. Moynihan P, Bradbury J. Compromised dental function and nutrition. *Nutrition*. 2001;17(2):177-178. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017;11(2):72-80. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. González-Jaranay M, Téllez L, Roa-López A, et al. Periodontal status during pregnancy and postpartum. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178234. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, et al. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reprod Health*. 2012;9:3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol*. 2013;84(9):1257-1265. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Moura da Silva G, Coutinho SB, Piscoya MD, et al. Periodontitis as a risk factor for preeclampsia. *J Periodontol*. 2012;83(11):1388-1396. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Macedo JF, Ribeiro RA, Machado FC, et al. Periodontal disease and oral health-related behavior as factors associated with preterm birth: a case-control study in South-Eastern Brazil. *J Periodontal Res*. 2014;49(4):458-464. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

136. Chokwiriyaichit A, Dasanayake AP, Suwannarong W, et al. Periodontitis and gestational diabetes mellitus in non-smoking females. *J Periodontol*. 2013;84(7):857-862. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Marcaccini AM, Novaes AB, Meschiari CA, et al. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. *Clin Chim Acta*. 2009;409(1-2):117-122. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9(3):248-266. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Sharma A, Ramesh A, Thomas B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without periodontal disease: a comparative study. *J Indian Soc Periodontol*. 2009;13(3):145-149. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Hinrichs JE, Novak MJ. Carranza's Clinical Periodontology. 11th edition. New Delhi: Reed Elsevier India Private Limited; 2012. Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. In, Carranza FA(ed) p. 41. [[Google Scholar](#)]
141. Sreedevi M, Ramesh A, Dwarakanath C. Periodontal Status in Smokers and Nonsmokers: A Clinical, Microbiological, and Histopathological Study. *International Journal of Dentistry*. 2012;1-10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol Noisy-Gd Fr*. 2003;49(2):277-300. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci*. 2009;51(1):11-20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Hildebolt CF. Effect of vitamin D and calcium on periodontitis. *J Periodontol*. 2005;76(9):1576-87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Londhey V. Vitamin D Deficiency: Indian Scenario. *Journal of The Association Physicians of India*. 2011;59:695-99. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Hodgkin P, Hine PM, Kay GH, Lumb GA, Stanbury SW. Vitamin-D deficiency in Asians at home and in Britain. *Lancet*. 1973;2(7822):167-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Bhatia V. Dietary calcium intake - a critical reappraisal. *Indian J Med Res*. 2008;127(3):269-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Nutrient Requirements and Recommended Daily Allowances for Indians: A Report of the Expert Group of the Indian Council of Medical Research. Available from: <http://www.icmr.nic.in/final/RDA-2010.pdf>. [Last accessed on 2012 May 26]

149. Goswami R, Kochupillai N, Gupta N, Goswami D, Singh N, Dudha A. Presence of 25(OH) D deficiency in a rural North Indian village despite abundant sunshine. J Assoc Physicians India. 2008;56:755-57. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Agarwal N, Mithal A, Dhingra V, Kaur P, Godbole MM, Shukla M. Effect of two different doses of oral cholecalciferol supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in healthy Indian postmenopausal women: A randomized controlled trial. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(5):883-89. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Paul TV, Thomas N, Seshadri MS, Oommen R, Jose A, Mahendri NV. Prevalence of osteoporosis in ambulatory postmenopausal women from a semiurban region in Southern India: relationship to calcium nutrition and vitamin D status. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2008;14(6):665-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Hegde S, et al. [Obesity and its association with chronic periodontitis: A cross-sectional study.](#) J Educ Health Promot 2019. PMID 31867386
153. Maboudi A, et al. [Relation between Periodontitis and Prediabetic Condition.](#) J Dent (Shiraz) 2019. PMID 31214634
154. Moura-Grec PG, et al. [Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis.](#) Cien Saude Colet 2014 - Review. PMID 24897477.
155. Zhu J, et al. [\[Relationship between periodontitis and osteoporosis in postmenopausal women\].](#) Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2019. PMID 31848514 Chinese.
156. Agrawal AA, et al. [Evaluation and comparison of serum vitamin D and calcium levels in periodontally healthy, chronic gingivitis and chronic periodontitis in patients with and without diabetes mellitus - a cross-sectional study.](#) Acta Odontol Scand 2019. PMID 31198072
157. Chandak LG, et al. [Correlation of periodontitis with mandibular radiomorphometric indices, serum calcium and serum estradiol in postmenopausal women: A case-control study.](#) Indian J Dent Res 2017. PMID 28836529
158. Silva LABD, et al. [Comparison of apical periodontitis repair in endodontic treatment with calcium hydroxide-dressing and aPDT.](#) Braz Oral Res 2019. PMID 31576904 Free article.
159. Haririan H, et al. [Comparative Analysis of Calcium-Binding Myeloid-Related Protein-8/14 in Saliva and Serum of Patients With Periodontitis and Healthy Individuals.](#) J Periodontol 2016. PMID 26447749

160. Kuhammissa RAG. The biological activity of vitamin D and its receptors in relation to calcium and bone homeostasis, cancer immune and cardiovascular system skin biology and oral health. *Biol. Med Res Intern*, 2018; 9276380(2) :9.
161. De.Benedetto A , Gigante J, Coluggi S, Periodontal disease linking the primary inflammation to bone loss, *Clinical Development. Immunolog,,L.D.* 2013;54:7.