

PERİODONTAL HASTALIK İLE DİYABET ARASINDA ÇİFT YÖNLÜ İLİŞKİ
THE TWO-WAY RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND DIABETES

Mustafa Tunalı¹ Şeyda Erşahan² Mustafa AYDINBELGE³

¹ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Diş Servisi Periodontoloji Bölümü, İstanbul

² Beytepe Asker Hastanesi, Diş Servisi, Endodonti Bölümü, Ankara

³ Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET: Diyabet, hayatın uzunluğunu ve kalitesini etkileyen birçok major komplikasyonlarla kendini gösteren bir sistemik hastalıktır. Periodontal hastalık (periodontitis) bu komplikasyonlardan birisidir. Son çalışmalar periodontal hastalığın sadece lokalize oral enfeksiyon terimiyle açıklanamayacağı, periodontitisin sistemik fizyolojide de değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir. Periodontitis ve diyabet arasındaki ilişki, sistemik hastalığın oral enfeksiyona yatkınlığı artırdığı, ve enfeksiyon oluşuktan sonra oral enfeksiyonun sistemik hastalığı şiddetlendirdiğine iyi bir örnektir.

ABSTRACT: Diabetes mellitus is a systemic disease with several major complications affecting both the quality and length of life. One of these complications is periodontal disease (periodontitis). Recent data indicate that periodontitis is much more than a localized oral infection and may cause changes in systemic physiology. The interrelationships between periodontitis and diabetes provide an example of systemic disease predisposing to oral infection, and once that infection is established, the oral infection exacerbates systemic disease.

Anahtar kelimeler: Diyabet, periodontitis, periodonsiyum

Key words: Diabetes, periodontitis, periodontium

GİRİŞ

Periodonsiyum, dişleri çevreleyen ve destekleyen dokuların oluşturduğu dinamik bir yapıdır. Bu yapıyı meydana getiren dişeti, periodontal ligament, sement ve alveoler kemik elemanları morfolojik ve fonksiyonel açıdan bir bütünlük sergilerler. Sağlıklı periodonsiyumda doku yapıtaşları biyolojik adaptasyon ve yenilenme süreçlerini bir uyum içerisinde sürdürürler (1).

Periodontal hastalık; periodonsiyumu oluşturan dokuların bakteriyel kronik iltihabı ile gelişir. Bir tür gram negatif oral enfeksiyon olan kronik enflamatuar periodontal hastalık gingiv enflamasyon, periodontal doku yıkımı, alve

kemik kaybı ve terminal safhada olası diş kayıpları ile karakterizedir. Dişeti ile sınırlı formu gingivitis, periodontal ligament ve alveoler kemik kaybı ile karakterize şekli ise periodontitis olarak tanımlanır. Gingivitis ve periodontitisin birincil etkeni bakteriyel plak olmasına rağmen bazı sistemik ve metabolik faktörlerin hastalık şiddet ve prognozunu etkileyerek periodontal hastalık riskini arttırdığı konusunda günümüzde fikir birliği sağlanmıştı (1,4). Bu sistemik hastalıklardan Diabetes Mellitus (DM) toplumda oldukça yaygın olarak görülmektedir. Periodontal enfeksiyon ile DM arasında ilişki olduğu çok sayıda çalışma ile bildirilmiş olmasına karşın, son zamanlarda diyabetli hastalarda perio-

Makale Geliş Tarihi : 01.11.2013

Makale Kabul Tarihi: 14.02.2014

Corresponding Author: Yrd. Doç. Dr. Mustafa TUNALI GATA Haydarpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi Diş Servisi Periodontoloji Bölümü, İstanbul TÜRKİYE

Tel Cep: 0 532 777 25 70

E-posta: mustafatunali@hotmail.com

dontitis görülme sıklığının artışı ve hastalığın daha şiddetli seyretmesi bu ilişki hakkında daha kapsamlı araştırmalar yapıp, bilinmeyen bazı mekanizmaların açıklanmasını gerektirmektedir. Özellikle periodontal hastalığın glisemik kontrolü nasıl değiştirebildiği ve periodontal tedaviyle glisemik kontrolün iyileştirilip iyileştirilemeyeceği konularına açıklık getirilmelidir. Bu derleme çalışmasının amacı DM ve oluşum mekanizması hakkında kısa bilgi verip, periodontal hastalıkla etkileşiminin nasıl olduğu konusuna ışık tutmaktır.

Tanım ve Sınıflandırma

Diyabet veya DM insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Diyabet klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi klasik belirtiler ve bu hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati, mikrovasküler anjiyopati veya makroanjiyopati gibi komplikasyonlar ile karakterizedir (5). Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1998 yılında önerilen sınıflamaya göre diyabet, tip I, tip II, gestasyonel diğer spesifik tipler olmak üzere dört gruba ayrılır. Tip I diyabetin ayrıca immünolojik ve idiopatik alt grupları vardır (6).

Tip I diyabet (insüline bağımlı), pankreatik beta hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu, mutlak insülin yetersizliği nedeniyle ortaya çıkar. Tüm diyabet popülasyonunun yaklaşık %10'unda görülür. Genellikle 35 yaşın altında, en sık 8-14 yaş grubunda (7), ortaya çıkmasına rağmen, otoimmünite tanı testleri tip I diyabetin her yaşta ortaya çıkabileceğini göstermektedir, bundan dolayı juvenil diyabet terimi terminolojiden çıkartılmıştır. Organizmanın kendi pankreatik beta hücrelerine karşı başlattığı immün saldırı, sağlam beta hücre oranı % 20'lere ininceye kadar semptomsuz seyreder. İşlev gören beta hücre sayısı bu orar altına indiğinde telafi edici mekanizmalar yetersiz kalır ve tip I diyabet semptomları görülür (8).

Toplumda en sık görülen tip II diyabet (insüline bağımlı olmayan) polidipsi, polifaji, poliüri, kilo kaybı gibi klasik belirtiler ile birlikte ortaya çıkabileceği gibi, çoğu kez ciddi belirti vermeden uzun asemptomatik bir dönem de sergileyebilir. Genellikle ilk hasta şikayetleri 45 yaş üzerinde başlar. Daha çok retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlar ile ilgili yakınmalar hastanın hekime ilk kez başvurmasına neden olur ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda bu komplikasyonlar vardır (9). Heterojen bir hastalık olan tip II diyabet'in patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretim artışı gibi üç me-

tabolik bozukluk sorumludur (10). Hepatik glikoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve insülin direnci ise tip II diyabetin iki asıl nedenini oluşturur (11,12). Son çalışmalarda, insülin eksikliği ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her iki metabolik bozukluğun da hastalık patogenezinde eşit önemde rol aldığı öne çıkan bir görüşdür (13). Gestasyonel diyabet, ilk kez hamilelik sırasında ortaya çıkan diyabetir. Gebelikten önce diyabet tanısı konan kadınlar bu tanımlamaya dahil değildir (14).

Diğer spesifik diyabet nedenleri ise β -hücre fonksiyonunda ve insülinin fonksiyonundaki genetik defektleri, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, vb. (8).

Diyabet Etiyolojisi

Diyabetin etiyolojisi genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu gibi gözükmeyle beraber, bazı araştırmacılar diyabeti glikoz intoleransının ortak olduğu bir dizi hastalıklar serisi olarak düşünmektedir (7). Genetik tip II diyabette daha önemli bir rol oynarken, tip I diyabet üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılmış değildir. Otoimmünitenin yanı sıra konjenital kızamıkçık, hepatit, kabakulak ve sitomegalovirüs gibi viral enfeksiyonların tip I diyabet gelişimini tetiklediği bildirilmiştir (7). Pankreas beta hücrelerinin cerrahi, kanser veya enflamasyon yoluyla yıkımının yanı sıra hipertiroidizm, hiperpituitarizm, steroid ilaçları da duyarlı kişilerde diyabet gelişimine neden olabilir. Tip I diyabet yatkınlığı T lenfositlerin yüzeyinde bulunan insan lökosit antijenleri (HLA) ile tespit edilir (8). HLA genetik olarak kontrol edilmektedir. Tip II diyabet insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve artmış karaciğer glikoz üretimi ile ilişkili olup, pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile bir ilişkisi bulunmamaktadır (8). Tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan çalışmalar tip II diyabet gelişimi açısından ikizlerin %90 uyum içinde olduğunu göstermiştir (8). Obezite de tip II diyabet gelişiminde önemli bir rol oynar ve bu da tip II diyabet gelişen genç hastaların çoğunun obez olduğu gerçeği ile kanıtlanmıştır (10). Obezitenin yanında sedanter yaşam ve yaşın ileri oluşu da tip II diyabet için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Gestasyonel diyabet adından da anlaşıldığı üzere hamilelik esnasında ortaya çıkar ve gebe kadınların düşük riskini artırır (14). Doğumdan sonra gözükme de, annenin doğumdan 5 ila 10 yıl sonra tip II diyabet olma riski çok yüksektir.

Diyabet Patofizyolojisi

Diyabet anormal glikoz metabolizmasıyla sonuçlanır (15). Hücreler gelişim, bakım ve enerji

ihtiyaçlarını karşılamak için glikoza ihtiyaç duymaktadır. Glikozun çoğu yiyeceklerin sindirimi ile elde edilir ve daha sonra kan dolaşımına katılır. Glikozun hücre zarından içeri girebilmesi için özel hücre reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Merkezi sinir sistemi ve beyin hücreleri glikozu kullanmak için insüline gerek duymaz. Pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanması gıdaların sindirimi ile uyarılmakta ve iki aşamada gerçekleşmektedir (15). İlk aşama çok kısa sürüp, toplu insülin üretiminin %3-5'i gerçekleşmektedir. Bir saat süren ikinci aşama sırasında insülinin çoğu elde edilir. İnsülin kanda birkaç dakika (4-10 dakika) kalır ve sonra hemen insülin hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır. İnsülin bağımlı dokular kaslar, yağ ve karaciğer olup dolaşım sistemindeki glikoza ihtiyaç duyarlar. İnsülinin temel işlevi kandan insülin bağımlı hücrelere glikoz aktarmak, aminoasitlerin hücre içine transferini kolaylaştırmak, trigliserid sentezini kolaylaştırmak ve trigliserid hasarını önlemektir.

İnsülin üretimi olmadığında veya bozduğunda veya insülin fonksiyonlarına müdahale olduğunda, glikoz insülin bağımlı hücrelere taşınmaz ve bu da glikoz seviyesinde artışla (hiperglisemi) sonuçlanır (15). Ayrıca aşırı insülin birikimi olduğunda tam tersine dolaşımdaki glikoz seviyesi düşüp, hipoglisemi gelişebilir (15). Merkezi sinir sistemi, beyin ya da insülin bağımlı dokular tarafından kullanılmayan glikoz karaciğerde glikojen olarak depolanır. Glikoz kullanım ihtiyacı arttığı zaman, karaciğer bu depolanmış glikojeni glikoza çevirecektir. Katekolamin, glukagon, glikokortikoidler, büyüme hormonu ve tiroksin gibi bazı hormonlar dolaşımdaki glikoz seviyesini artırarak, insülinin etkisini antagone ederler (16). Bu nedenle aşırı duygusal veya fiziksel stres altında, tip II diyabetli bir birey önemli miktarda katekolamin ve glikokortikoid serbestleyecektir. Bu da kan glikoz seviyesini artırıp, ağır hiperglisemiye neden olacaktır. Kortizol seviyelerindeki artış aminoasitlerin proteinlere dahil edilmesi ve proteinlerin parçalanmasına neden olur ve sonuçta aminoasitler glikoza dönüşüp süreç hiperglisemi ile sonuçlanır. Hiperglisemik aşamada artmış idrar hacmi ile büyük miktarda glikozun atılımı söz konusudur. Böylelikle elektrolitler ve azot da idrar yoluyla kaybolur. Diğer bir komplikasyon ise vücut yağlarının gliserol kısmının glikoza dönüşümüdür ki, bu da idrar yoluyla atılacak olan aşırı aseton ve beta-hidroksibütirik asite yol açar (16). Bu olaylar zinciri devam ederse tip I diyabetli hasta metabolik ketoasidoza girer, bu da tedavi edilmediği takdirde koma, hatta ölüme bile yol açabilir.

Diyabetin patofizyolojisindeki diğer önemli husus da glikolizasyon olarak da bilinen

normal bir non-enzimatik olayın hiperglisemi ile birlikte önemli ölçüde artmasıdır. Sürekli hiperglisemili hastaların dokularında biriken karbonhidrat içerikli proteinlere ileri glikolizasyon son ürünleri (advanced glycosylation endproducts, AGE) denir (16). AGE ekstraselüler matriksin temel bileşeni kollajen üzerinde çapraz bağları arttırarak çok stabil makromoleküllerin oluşmasına neden olur. AGE normal enzimatik parçalanmaya ve doku yenilenmesine direnç gösterir ve etkilenen bölgede protein birikmesine neden olur. AGE ve lipitler diyabetik hastaların özellikle damar duvarı ve kollajen dokularında birikip, kan damarlarında görülen mikro ve makro vasküler değişikliklere yol açarlar (16). AGE ile modifiye olmuş kollajen birimi kan damarlarında çeperi kalınlaştırarak lümeni daraltır ve dolaşımdaki düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) bu birikintilere çapraz bağlanması büyük damarsal yapılarda aterogeneze yol açar. AGE ile modifiye olmuş kollajen birikimi kan damarlarında bazal membranı kalınlaştırır ve membran yoluyla gerçekleşen transportun dengesini bozar (16).

Sistemik Komplikasyonlar

Tip I ve tip II diyabet, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmalarındaki düzensizliklere ek olarak retinopati, nefropati gibi mikrovasküler hastalıklara, nöropati, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ve yara iyileşmesinde bozukluk gibi kronik komplikasyonlara yol açar. Mikrovasküler hastalıklar diyabete özgü olmalarına karşın, makrovasküler hastalıklar diyabetik olmayan popülasyonda da yaygın olarak görülürler. Buna rağmen diyabet makrovasküler hastalık riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (15). Diyabetik hastalarda görme bozukluğu/körlük, böbrek yetmezliği, ekstremitte amputasyonları, felç ve miyokard enfarktüsü görülme riski fazladır. Sürekli hiperglisemi diyabetik komplikasyonların oluşmasında ve ilerlemesinde en önemli rolü üstlenir (16). Diyabetin vasküler komplikasyonları mikroanjyopati ve ateroskleroz sonucu gelişir. Damarlardaki değişiklikler endotelial proliferasyon ve bazal membran kalınlaşması, büyük damar duvarlarının kalınlaşması, damarlardaki lipit birikimi ve ateroma formasyonu şeklinde ortaya çıkar. Bu değişiklikler bütün vücutta oluşur ve diyabet komplikasyonlarının büyük çoğunluğundan sorumludur (17).

Hiperglisemik hastalardaki LDL oksidasyonu oksidatif stresi artırarak, damar duvarları ve benzeri dokulara karşı monosit/makrofaj kemo-taksisini yoğunlaştırabilir. Okside olmuş LDL etkilenen doku bölgesine yerleştiğinde hücresel adezyon bozukluklarını indükleyebilir ve kemotaktik faktörlerin, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin

oluşumunu arttırabilir. Bu olay büyük damarsal yapılarda damar çeperlerinin kalınlaşmasına, ateroskleroz ve mikrotrombüslerin oluşumuna yol açar (18). Küçük damarsal yapılarda ise endotelial hücrelerde fonksiyon ve permeabilite bozukluklarına neden olmaktadır (19).

Diyabetin sistemik komplikasyonları çeşitli dokularda, özellikle de vasküler ve periferik sinir sisteminde, AGE birikimi ile ilgilidir (20). AGE birikimi ekstraselüler matriks elemanları ile birlikte matriks-matriks ve hücre-matriks ilişkilerini de etkiler. Diyabete özgü olan sürekli hipergliseminin neden olduğu lipid ve protein metabolizmalarındaki bu bozukluklar hastalığın kronik komplikasyonlarında ana rolü üstlenmiş gözükmektedir (21,23).

Diyabetin Oral Komplikasyonları

En belirgin oral komplikasyonlar gerek tip I gerekse tip II diyabette kontrolsüz diyabet hastalarında görülür. Hiperglisemi uygun şekilde kontrol edilirse oral komplikasyonların çok az olacağı veya hiç görülmeceği birçok klinik araştırma ile de gösterilmiştir (23,25). Ağız içi bulgular arasında tükürük bezinde büyüme, azalmış tükürük akışı, enfeksiyon eğiliminde artış, gecikmiş ve anormal yara iyileşmesi, kandidiazis, ağızda yanma hissi, ağız kuruluğu ve periodontal hastalıktır (24). Bunlardan periodontal hastalık diyabetli bireylerde olmayanlara göre oldukça yüksek oranda gözükmekte ve daha şiddetli seyretmektedir. Bu komplikasyonların bazıları kontrolsüz diyabetiklerde aşırı idrara çıkmaya bağlı sıvı kaybı ile ilişkilendirilebilirken, özellikle ağız kuruluğu hastaların kullandıkları ilaçların tipine bağlı düşünülebilir. Azalmış tükürük akışı sonucunda oluşan ağız kuruluğu (kserostomi), ağızda yanma ve çürük gelişimine yol açabildiği gibi, kandidiazis oluşumunu da kolaylaştırır. Bazı çalışmalar diyabetiklerde çürük riskinin arttığını bildirirse de, aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (25). Çürük gelişimi özellikle kontrolsüz diyabet hastalarında tükürük salgısındaki artmış glikoz seviyelerinden etkilenebilir. Diğer taraftan kontrol altındaki diyabet hastalarında daha düşük miktarda karbonhidrat alımı da çürük oluşumunu azaltabilir (25).

Periodontal Hastalık ve Diyabet İlişkisi

Diyabet ve periodontitis arasında bir ilişki olduğu genel olarak kabul görmektedir. Az sayıda aksini iddia eden çalışmanın varlığına rağmen, (26,27), yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmaların çoğu diyabetli bireylerde (tip I ve tip II DM) sağlıklı olanlara göre periodontal hastalığın daha sık görüldüğü ve özellikle de hızlı yıkımla karakterize olduğunu göstermektedir (28,30). Ayrıca

kontrolsüz diyabetik bireylerde diyabetin kontrol altında tutulduğu bireylere oranla periodontal hastalık görülme sıklığının da daha fazla olduğu bildirilmiştir (31,32). İlginç biçimde, bazı kontrol altındaki diyabetik bireylerde halen periodontal problemlerin devam etmesi, diyabetin uyardığı bazı metabolik değişimlerin periodontal yıkıma karşı konak cevabını azalttığını ve konak cevabındaki diyabete bağlı bu değişimlerin glisemik kontrolle önlenemez veya geri dönüşümlü olmayabileceği görüşünü desteklemektedir (31,32).

Diyabetiklerde artmış periodontal hastalık sıklığının birçok nedeni bulunmaktadır. Diyabetlilerde periodontal hastalık gelişimine katkıda bulunan faktörler arasında; değişmiş polimorfonükleer lökosit fonksiyonları, artmış oksidasyon, immün cevapta değişiklik, LDL seviyelerinde artış ile ateroskleroz oluşumu, periodontal ligamentin kolajeni ve dişeti kapillerlerinde AGE birikimi sayılmaktadır (24).

Periodonsiyum üzerindeki spesifik etkili konusunda kesin yargılara varmak güç olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda diyabetin gingival büyümeler, gingival polipler, polipoid gingival proliferasyonlar, apseler, periodontitis ve diş kayıpları açısından bir risk oluşturduğu saptanmıştır (24).

Son yıllarda diyabetin periodontal sağlığı çok sayıda biyolojik mekanizmalar aracılığıyla olumsuz etkilediği görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu mekanizmaları anjiyopati, dişeti oluşu sıvısındaki değişiklikler, kollajen metabolizmasındaki bozukluklar, enflamatuvar cevaptaki bozukluk subgingival mikrofloradaki değişiklikler ve gaitik yatkınlık olarak sıralayabiliriz (24). Diyabetin periodontal hastalık oluşumunda bir risk faktörü olarak kabul edilmesi, konu üzerinde yapılan bilimsel araştırmaları ilgili mekanizmaların moleküler düzeyde incelenmesi üzerine yönlendirmiştir (25,33).

Tip I Diyabet ve Periodontal Hastalık

Tip I diyabet ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmalardan birinde, tip I diyabetli 263 hastanın periodontal durumu bu hastaların diyabet olmayan ikiz kardeşleri (n=59) ve diyabet olmayan kontrol grubundaki bireyleriyle (n=139) karşılaştırılmıştır (34). On iki yaşın altındaki diyabet hastalarında herhangi bir periodontal hastalık gözlenmezken (n=97), 13-18 yaş aralığındaki hastaların (n=110) %13.6'sında periodontal hastalık gözlenmiştir. 19-32 yaş aralığındaki hastaların (n=56) ise %39'unda periodontal hastalık gözlenmiştir. Diyabet hastalarının diyabet olmayan ikizlerinin hiçbirinde periodontal

hastalığa rastlanmamış iken, diyabetik olmayan kontrol grubundaki bireylerin ise yalnızca % 2.5'inde periodontal hastalık saptanmıştır. Araştırmacılar ayrıca diyabet hastalığının süresi uzadıkça periodontal hastalığın şiddetinin de arttığını bildirmişlerdir (34). Bu da demek oluyor ki, tip I diyabet hastalarının yaşları ilerleyince hastalığın süresi de artmış olacak ve şiddetli periodontal enfeksiyon görülme riski artacaktır. Yetmişbir tip I diyabet hastasının 16.5 yıl izlendiği başka bir çalışmada, hastalar diyabetlerinin zayıf kontrollü oluşu veya iyi kontrol altında tutulmasına göre iki gruba ayrılmıştır (35). Benzer plak kontrolü sağlandığında, zayıf kontrollü diyabet grubunda diğerine göre daha fazla interdental ataşman kaybı gözlenmiştir (35).

Tip II Diyabet ve Periodontal Hastalık

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu yüksek oranda tip II DM'nin görüldüğü Pima yerlilerinde yapılmıştır. Bu toplulukla yapılan ilk çalışmalardan birinde ataşman kaybı ve radyolojik kemik kaybı parametreleri incelenmiştir (36). Çalışmaya katılacak bireylere öncesinde glukoz tolerans testi yapılarak diyabet endikasyonu konmuştur (n=3219). Bu çalışmada diyabetli hastalarda daha yüksek oranda periodontal ataşman kaybı ve radyolojik kemik kaybı görülmesi ile diyabetin periodontal hastalık için bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (36). Tip II diyabetli 1342 bireyin incelendiği diğer bir çalışmada ise bireyler diyabetli olmayanlarla karşılaştırılmış ve diyabetli grupta 2.8 kat daha fazla klinik ataşman kaybı ve 3.4 kat daha fazla radyolojik kemik kaybı gözlenmiştir (37). Diyabetlilerdeki artmış periodontal hastalık riski ile yaş, cinsiyet ve ağız hijyeni arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Klinik ataşman kaybının yaygınlığı (5 mm'den fazla olan bir veya daha çok bölgenin mevcudiyeti) yaşa göre değerlendirildiğinde, 15-24 yaş aralığındaki diyabetlilerde diyabetik olmayanlara göre 4.8 kat daha fazla ve 25-34 yaş grubunda ise 2.3 kat daha fazla periodontal hastalık bulunmuştur (37). Diyabetli bireyler arasında periodontal hastalık görülme sıklığı en fazla şu üç grupta idi: 35-44 yaş grubundaki diyabetlilerde oran 1:5 iken, 45-54 yaş grubu ve 55 yaş üstü için bu oran 1:1 bulunmuştur. Yaş arttıkça periodontal hastalıklı diyabetli birey sayısının diyabetli olmayan periodontal hastalıklılara oranı azalmıştır, bu da diyabetli olmayan Pima yerlilerinde yaşla beraber periodontal hastalık görülme sıklığının arttığını göstermektedir (45 yaş üstü için periodontal hastalık görülme oranı %75'in üstündedir). Yine başka bir çalışmada 15 yaş üstü 2273 Pima yerlisinde periodontal hastalık görülme sıklığı ve yaygınlığı incelenmiştir (38). Diyabetli hastalarda periodontal hastalık görülme ora-

nı %60 iken, diyabetli olmayanlarda bu oran % 36'dır. Tip II diyabet hastalarının iki yıl incelendiği diğer bir çalışmada ise, diyabetli bireylerde diyabetli olmayanlara göre 4.2 kat daha fazla alveol kemik kaybı görülmüştür (39). Bu çalışmada genç bireylerde kemik kaybının daha fazla olduğu görülmüştür. Yine Pima yerlilerinde yapılan bir diğer çalışmada tip I ve II diyabetlilerde periodontitis eşit sıklıkta görülmüştür (40). Yine bu çalışmada periodontitisin görülme sıklığı, şiddeti ve yayılımının diyabet kontrolü zayıf olan bireylerde arttığı gözlenmiştir (40). Diyabetik kontrol ve periodontal hastalığın ortaya çıkışı arasında bağlantı olduğu daha birçok çalışma ile de desteklenmektedir. 1995 yılında yapılan bir çalışma ile tip I diyabette metabolik kontrolün sağlanması ile periodontal sağlığın düzeldiği bildirilmiştir (41). Thorstensson ve Hugoson (42), uzun dönemli insülin bağımlı diyabeti olan 83 hastayı periodontal hastalık görülme riski açısından 99 kontrol grubu bireyle karşılaştırmışlardır. Periodontal kemik seviyesinin karşılaştırıldığı bu çalışmada 40-49 yaş grubu arasındaki diyabetlilerde daha yaygın kemik yıkımı görülmüş ve gelecekteki periodontal yıkım için diyabetin başlama yaşının önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (42).

Periodontal Enfeksiyonun Diyabetin Şiddetini Artırması

Periodontal hastalık DM'nin altıncı komplikasyonu olarak bilinmektedir (43). Diğer uzun dönemli diyabetik komplikasyonlara benzer olarak, periodontal hastalık varlığı da diyabetik hastada ciddi sağlık problemi oluşturacaktır. Periodontal hastalık ortaya çıktığında, bu hastalığın kronik seyri diyabetik tablonun kötüleşmesine ve daha ciddi diyabet bağlantılı komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açacaktır (43). Birbirinden bağımsız üç ayrı çalışmada periodontal hastalığın diyabetin şiddeti ve komplikasyonların görülme sıklığı üzerine etkisi araştırılmıştır (44,46). Her üç çalışmanın bulguları da birbiriyle uyumlu olacak şekilde ciddi periodontal hastalığa sahip diyabetlilerde, hiç veya çok hafif periodontal hastalıklı diyabetlilere oranla diyabete bağlı komplikasyonların daha şiddetli görüldüğü bildirilmiştir (44,46). Diğer bir deyişle, şiddetli periodontal hastalığın diyabet bağlantılı komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü oluşturacağı bildirilmiştir. Periodontitis diyabet arasındaki bu güçlü bağlantı hem tip I, hem de tip II diyabet için geçerlidir (44,46).

Periodontal hastalık ile diyabetin metabolik kontrolü arasındaki ilişkiyi inceleyen ilave çalışmalarda, periodontal hastalığın diyabet için önemli bir risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır

(47,48). HbA1c'nin (uzun dönemli glukoz kontrol ölçütü) iki-üç yıllık uzun dönemli incelendiği bir çalışmada şiddetli periodontitisli tip II diyabetlilerde %0.5 artarken, glikoz kontrolünün sağlandığı hiç veya çok hafif periodontal hastalığı olan reylerde ise kullanılan diyabet ilacından bağımsız olarak %0.9 azaldığı bildirilmiştir (47). Şiddetli periodontal enfeksiyonun tip II diyabetlilerde sık görüldüğü ve diyabetin metabolik kontrolünü zorlaştırdığı sonucuna varılmıştır. Benzer bulgular uzun dönemli başka bir çalışma ile de desteklenmiştir (48). Bahsedilen çalışmada şiddetli periodontitisli (%50 veya daha fazla kemik kaybı) diyabetliler hiç veya hafif periodontitisli diyabetliler karşılaştırılmış ve iki yıllık gözlem süreci sonucunda şiddetli periodontitise sahip hastalarda HbA1c değerleri daha da kötüleşmiştir (48).

Tip I diyabetli 37 çocuk ve ergen üzerinde yapılan bir araştırmada (8-19 yaş arası), sondalama derinliğinin >3mm'den fazla olduğu bölgelerin oranı arttıkça HbA1c değerlerinin de artmış olduğu bildirilmiştir (49). Benzer şekilde yapılan diğer bir çalışmada ise 25-75 yaş arası tip II diyabetlilerde periodontal sağlık incelenmiş ve sondalama derinliğinin >5 mm fazla olduğu bölgelerin çokluğu ile HbA1c oranları arasında bağlantı bulunmuştur (38). Tüm bu çalışmaların bulguları kronik enfeksiyonun glikoz kontrolünü zorlaştırdığını göstermektedir. Diğer bir sonuç ise diyabet hastalarında yalnızca periodontal hastalığın sıklığı iki kat artmakla kalmamış, aynı zamanda periodontitisin şiddeti ile yayılımı ve bunlarla beraber diyabete bağlı komplikasyonların şiddeti de artmıştır (44,46). Diyabetliler önemli acil sağlık problemleriyle sonuçlanacak akut enfeksiyonlara daha yatkın olmalarına rağmen, kronik ve genellikle asemptomatik seyreden periodontal enfeksiyon da diyabetin kontrolünü zorlaştırıp (47,48), diyabet bağlantılı komplikasyonların sayısı ve şiddetini artırarak (44,46) uzun dönemde ciddi sağlık problemlerine sebep olacaktır. Tüm bu nedenlerle diyabetli hastalarda periodontal enfeksiyonun etkili tedavisi ve rutin periodontal muayenelerin yapılması gereklidir.

Diyabetlilerde Uygulanacak Diş Tedavi Yöntemleri

Kontrol altındaki tip I ve II diyabet hastalarına herhangi bir önlem alınmaksızın tüm dental tedaviler uygulanabilir. Hasta insülin kullanıyorsa bunun dozu ve tipi ile kullanılan herhangi bir ilave ilaç varsa bunlar öğrenilmelidir. Daha önce geçirilmiş hipoglisemi atağı varsa diş hekimi bilgilendirilmeli, beraberinde görülen belirti ve semptomlar bilinmelidir. Diş tedavisi esnasında olası bir hipoglisemi atağını önlemek için tedaviler insülin aktivi-

tesinin en yüksek olduğu enjeksiyondan sonraki 30 dakika ile sekiz saatlik zaman dilimi arasında planlanmalıdır. Herhangi bir atak esnasında hasta-ya verilmesi için glikoz, portakal suyu veya başka bir form halinde hazır bulundurulmalıdır. Herhangi bir meyve suyu hipoglisemik semptomları hızlıca tersine döndürecektir (24). Duygusal ve fiziksel stres salgılanan kortizol ve epinefrin miktarını artırabilir, bu da hiperglisemiyi tetikleyebilir (31). Bu nedenle endişeli hastalarda sedasyon tercih edilebilir. Diyabete bağlı kalp veya böbrek hastalığı gibi sistemik komplikasyonlar varsa, diyabet kontrolünün tam olarak sağlanamadığı yüksek doz insülin kullanan bireylerde ve periodontal/periapikal apse gibi akut oral enfeksiyonlar mevcut ise hastanın hekimi ile konsültasyon yapılmalı ve gerekirse öncelikle hasta hospitalize edilerek diyabet kontrol altına alınmalıdır. Bu tip hastalarda tedavi sonrası sekonder enfeksiyonu önlemek ve yara iyileşmesini hızlandırmak için antibiyotik reçete edilebilir. Şiddetli periodontal hastalığa sahip diyabetli bireylerde uygun periodontal tedaviye ek olarak, tetrasiklin grubu antibiyotik sistemik olarak verilebilir. Tetrasiklin hem periodontal hastalığın hem de hipergliseminin kontrolünde etkili olacaktır (24).

Diyabetlilerde Periodontal Enfeksiyonun Tedavisi

Periodontal enfeksiyonun diyabetteki glisemik kontrolü etkilediğine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır (46,49). Şiddetli periodontitisin glisemik kontrolü olumsuz etkilediği çok sayıda çalışma ile kanıtlanmasına rağmen (46,49), periodontal tedaviden sonra glisemik kontrolün iyileştiğini bildiren çalışma sayısı azdır (50,53). Periodontal tedavinin glisemik kontrol üzerindeki etkisinin uygulanan tedavi şekline bağlı olduğu da bildirilmiştir (29). Yapılan çalışmalarda sadece mekanik tedavi uygulandığında yalnızca periodontal durumda iyileşme gözlenirken (glisemik kontrolde değişiklik olmaksızın) (50,53), mekanik tedavi ve sistemik antibiyotik uygulaması kombine edildiğinde hem periodontal sağlık hem de glisemik kontrolde iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (54). Tedavi şekline bağlı olarak farklı sonuçlar alınması antibiyotik (özellikle de doksisisiklin) kullanımına dayandırılmış ve antimikrobiyal etki, konak cevabının iyileşmesi ve enzimatik olmayan glikozilasyon işleminin inhibisyonuyla bağlantılı olduğu düşünülmüştür.

Mekanik Tedaviyi Uygulayan Çalışmalar

Seppala ve Ainamo'nun (50), 38 kontrolsüz tip I diyabet hastasında yaptığı çalışmada subgingi-

gival küretaj, periodontal cerrahi ve diş çekimi gibi işlemlerden sonra kan glikoz seviyelerinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Alridge ve ark.'nın (51) çalışmasında ise tip I diyabetli gingivitis veya hafif ataşman kaybı olan 33 hastada şiddetli periodontitisi olan 23 hastada subgingival küretaj sonrası diyabetin metabolik kontrolünde herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir. Yine bu çalışmada tip I diyabetli şiddetli periodontitisi olan 23 hastanın subgingival küretaj ve çekim işlemlerini takiben HbA1c değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (51).

Mekanik Tedavi ve Lokal Antimikrobiyellerin Beraber Uygulandığı Çalışmalar

Mekanik periodontal tedaviye ek olarak lokal antimikrobiyellerin kullanıldığı iki çalışma bulunmaktadır. Smith ve ark. (52) Tip I diyabetli orta ve şiddetli periodontitise sahip 18 hastada yalnız mekanik tedavi uygulandıktan iki ay sonra HbA1c değerlerinde herhangi bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Diğer çalışmada ise kontrol altındaki tip I ve tip II diyabetli periodontitisi hastalarda küretaj ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerine ek olarak %0.2'lik klorheksidin ile subgingival irrigasyon yapılmasının HbA1c üzerine hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir (53). Her iki çalışmada HbA1c değerlerine ilaveten subgingival periodontal patojenleri de incelemiştir. Smith ve ark çalışmalarına katılan tip I diyabetli 18 hastanın 11'inde Tannerella forsythia (*T. forsythia*)'nın %36 bölgede, Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*)'in ise %7 bölgede inatçı bir şekilde varlığını sürdürmeye devam ettiğini bildirmişlerdir (52). Christgau ve ark.'nın (53), çalışmasında ise diyabetik 20 hastanın 12'sinde tedavi sonrası *P. gingivalis* izole edilmeye devam etmiştir. Mekanik periodontal tedavi klorheksidin kombinasyonunun patojenik *P. gingivalis*'in baskın olduğu subgingival enfeksiyonu önlemede etkin olmadığı bu çalışmalarla da görülmüştür. *P. gingivalis* ve/veya *T. forsythia*'nın subgingival bölgeden tam olarak uzaklaştırılamaması HbA1c değerlerinde iyileşme olmasını da önlemektedir.

Mekanik Tedavi ve Sistemik Antibiyotiklerin Beraber Uygulandığı Çalışmalar

Mekanik periodontal tedaviye ek olarak doksisisiklin verilen bir çalışmada, tip II diyabetli dokuz hastanın HbA1c değerlerinde ortalama % 0.6'lık bir azalma gözlenmiştir (54). Periodontal tedaviye ek olarak parenteral Penisilin G enjeksiyonunun yapıldığı başka bir çalışmada ise insülin gereksiniminin azaldığı gözlenmiştir (55). Son

yıllarda yapılan diğer bir çalışmada ise tip II diyabetli 13 Japon hastada mekanik periodontal tedaviye ek olarak subgingival bölgeye minosiklin jel uygulanmış ve HbA1c değerlerinde %0.8'lik bir azalma gözlenmiştir (56). Yine bu çalışmada dolaşımdaki tümör nekrozis faktör α (TNF- α) düzeyinde ve subgingival bakteri sayısında azalma gözlenmiştir (56).

Şiddetli periodontal hastalıklı tip II diyabetli bireylerde ultrasonik bakterisidal küretaj, topikal antimikrobiyel ajan uygulaması ve sistemik doksisisiklinin (14 gün boyunca 100mg/gün) kombinasyon olarak verildiği bir çalışmada ise tedaviden üç ay sonra tüm hastalarda *P. gingivalis* tespit edilemeyen seviyelere gerilemiştir (54). Bu bulguya ek olarak ataşman seviyesinde anlamlı artış ve HbA1c seviyesinde anlamlı azalma saptanmıştır (54). Yapılan bu çalışmalar periodontal tedaviden sonra *P. gingivalis*'in negatif olduğu tüm hastalarda HbA1c'nin de azaldığını göstermiştir. Bu çalışmada tek başına ultrasonik kullanımı ile HbA1c'de % 0.3'lük, ultrasoniğin sistemik doksisisiklinle kombinasyon olarak kullanımında ise %0.8'lik bir azalma gözlenmiştir. Diğer taraftan tedaviden sonra *P. gingivalis*'in inatçı bir şekilde varlığını sürdürdüğü bireylerde ise HbA1c'de artış gözlenmiştir. Yukarıda bahsedilen çalışmalardan şu sonuçlar çıkarılabilir. İlk olarak kronik *P. gingivalis* enfeksiyonunun ortadan kaldırılması zayıf kontrollü diyabetlilerdeki glikoz kontrolüne katkı sağlayacak ve ölçülen HbA1c seviyeleri düşecektir. İkinci olarak ise sistemik doksisisiklin kullanımı ile diyabet kontrolünde ilave katkı sağlanacaktır.

Tetrasiklin ve türevlerinin kendi antimikrobiyal etkilerinden bağımsız olarak kollajenolitik süreçleri inhibe edip, protein sentezi ve salgısını artırarak konak cevabı üzerinde düzenleyici etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (57). Doksisisiklinin kollajen yıkımının önlenmesinde etkili olup, tip II diyabetli farelerde proteinlerin glikasyon seviyesini azalttığı bildirilmiştir (58). Tetrasiklin ve türevlerinin doku yıkıcı enzimleri inhibe etme etkisi sayesinde periodontal tedaviye ek olarak kullanımı önerilmektedir (58). Bundan dolayı diyabetlilerde mekanik periodontal tedaviye ek olarak doksisisiklin verilmesi çift taraflı yarar sağlayabilir. İ olarak doksisisiklin gibi periodontal patojenlerin çoğuna etkili geniş spektrumlu antibiyotikler dışı sıvısında kandaki seviyesinden yedi-on kat daha fazla oranda bulunmaktadır ve böylece periodontal patojenlerin azaltılmasına destek olacaktır. İkinci yararı ise antibiyotik kullanımı diyabet hastalarda periodontal enfeksiyona karşı azalmış olan konak cevabını düzenleyecektir,

özellikle de doksisisiklin hücre dışı proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonunu inhibe edecek ve kuvvetli ihtimalle hemoglobinin glikasyonu üzerinde de benzer etkiyi gösterecektir.

Grossi (49), diyabetli hastalarda periodontal hastalığın tedavisi konusunda bir çalışma yapmış ve periodontal tedaviye ek olarak enfeksiyon kontrolü için sistemik antibiyotik verilmesinin glisemik kontrol üzerinde olumlu etki oluşturacağı sonucuna varmıştır. Grossi (49), bu sonuca ilave olarak enfeksiyonun birçok enflamatuar mekanizmayı uyardığını ve bunların da periodontal yıkımla bağlantılı olan interlökin1β (IL-1β), interlökin 6 (IL-6) ve TNF-α gibi enflamatuar sitokinlerin üretimini artırdığını bildirmiştir.

Periodontal tedavinin diyabetin metabolik kontrolü üzerine etkisini inceleyen geçmiş çalışmalar diyabetik kontrolün uygulanan tedavi şekline bağlı olduğunu göstermiştir. Diğer bir deyişle mekanik periodontal tedaviye ek olarak sistemik antibiyotik verildiği durumlarda subgingival bölgede sık görülen patojenik *P. gingivalis* azalacak ve bu da kontrol altında olmayan diyabetli hastalarda metabolik kontrolü iyileştirecektir. Periodontal enfeksiyonun sistemik antibiyotiklerle etkili bir şekilde tedavisi diyabetli hastalarda hem periodontal hastalığa bağlı lokal belirti ve semptomları azaltacak hem de diyabetin kontrolünü kolaylaştıracaktır. Diyabetik hastada gram negatif kronik periodontal enfeksiyonun kontrolü standart tedavinin bir parçası olmalıdır.

SONUÇ

Diyabetin periodontal dokular üzerindeki etkilerinin yanı sıra periodontal hastalığın da diyabeti etkileyebileceği düşünülmektedir. Periodontal hastalık patogenezinde rol alan mikrobiyal plak ajanları, ürettikleri lipopolisakkarit formundaki endotoksinler aracılığıyla doku hasarı oluşturan konakçı immün sistem mekanizmalarını harekete geçirme kabiliyetine sahipler. Geleneksel görüşe göre periodontitis ağız içinde gelişen bir hastalıktır ve enflamatuar cevap sonucu oluşan doku hasarı dişlerin destek dokuları ile sınırlıdır. Buna rağmen yapılan son çalışmalar periodontitisin vücudun genel sağlığını etkileyebilecek bazı değişikliklere de neden olabileceğini göstermektedir. Araş-

tırmacılar diyabet de dahil çok sayıda sistemik durum/hastalığın periodontitisten etkilenebileceğini düşünmektedir. Günümüzde giderek önem kazanan bu görüş periodontitis-diyabet arasındaki etkileşimi çift yönlü düşünmemizi gerekli kılmaktadır (59,60).

Tüm bu geçmiş çalışmaların bulgularından da anlaşıldığı üzere, diyabet periodontal hastalık arasındaki ilişki çift yönlüdür yani diyabet (tip I ve tip II) periodontitis için artmış risk faktörü oluşturup, periodontitisin ilerleme şiddetini arttırmakta ve periodontal enfeksiyon da diyabetli bireylerde glisemik kontrolü zorlaştırmaktadır. Diyabetli bireylerde periodontal enfeksiyonu tedavi ederken oral hijyenin sağlanması çok önemli bir bileşen olup, glisemik kontrolün sağlanması ve idame ettirilmesinde de önemli bir rol oynayabilir. Benzer şekilde periodontal enfeksiyon tedavisi de glisemik kontrolün sağlanmasında etkili olup, diyabete bağlı komplikasyonları azaltma şansı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010; 53: 28-44.
2. Mealey BL. Periodontal implications: medically compromised patients. *Ann Periodontol* 1996; 1: 256-321.
3. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M. et al. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998; 3: 20-29.
4. Offenbacher S. Periodontal disease: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-878.
5. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93: 137-188.
6. Ali D, Kunzel C. Diabetes mellitus: Update and relevance for dentistry. *Dent Today* 2011; 30: 45-46.
7. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317: 1390-1398.

8. Altuntaş Y. Diabetes Mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması, Her yönüyle Diabetes Mellitus Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001; ss 85-128
9. Reaven GM, Hollenbec CB, Chen YD. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32: 52-59.
10. Golay A, Felber JP, Jequier E, et al. Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Metab Rev* 1988; 4: 727-747.
11. Porte D. Beta cells in type II Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 166-180.
12. Mitrakou A, Kelly D, Moka M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance, *N Engl J Med* 1992; 326: 22-29.
13. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: An epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001; 6: 99-112.
14. Coustan D. Gestational diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 8-15.
15. Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: How much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med* 1996; 124: 86-89.
16. Mandrup PT. Recent advances-Diabetes. *Br Med J* 1998; 316: 1221-1225.
17. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14: 179-183.
18. Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadis C. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 10: 19-32.
19. Wu M, Lyons TJ. Treatment approaches for diabetes and dyslipidemia. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76: 76-80.
20. Brownlee M. Glycosylation diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-841.
21. Schmidt AM, Hori O, Brett J. Cellular receptors for advanced glycosylation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Atheroscler Thromb* 1994; 14: 1521-1528.
22. Esposito C, Gerlach H, Brett J. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 1992; 170: 1387-1407.
23. Schmidt AM, Hori O, Cao R. RAGE, a novel cellular receptor for advanced glycosylation end products. *Diabetes* 1996; 45: 77-80.
24. Klokkevold PR, Mealey BL, Carranza FA. Influence of systemic disease and disorders on the periodontium, In: Carranza's Clinical Periodontology, (9th ed). Philadelphia, WB Saunders Co. 2002; pp 204-228.
25. Murrain VA. Diabetes mellitus and associated oral manifestations: A review. *J Oral Pathol* 1985; 14: 271-281.
26. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *Periodontology* 2000. 2007; 44: 127-153.
27. Manouchehr-Pour M, Bissada NF. Periodontal disease in juvenile and adult diabetic patients: A review. *J Am Dent Assoc* 1983; 107: 766-770.
28. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes-a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 1994; 65: 530-538.
29. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: A two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3: 51-61.
30. Goteiner D, Vogel R, Deasy M, et al. Periodontal and caries experience in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc* 1986; 113: 277-279.
31. Harrison R, Bowen WH. Periodontal health, dental caries, and metabolic control in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Pediatr Dent* 1987; 9: 283-286.
32. de Pommereau V, Dargent-Pare C, Robert JJ, et al. Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 628-632.
33. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: An overview. *Ann Periodontol* 2001; 6: 91-98.

34. Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, et al. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 653-660.
35. Safkaı -Seppälä B, Ainamo J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 24-29.
36. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 532-536.
37. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991; 62: 123-131.
38. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13: 836-840.
39. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol* 1998; 69: 76-83.
40. Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 431-435.
41. Aldridge JP, Lester V, Watts TLP, et al. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type I diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 271-275.
42. Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 352-358.
43. Loe H. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 329-334.
44. Karjalainen KM, Knuuttila MLE, von Dickhoff KJ. Association of the severity of periodontal disease with organ complications in Type I diabetic patients. *J Periodontol* 1994; 65: 1067-1072.
45. Thorstensson H, Kuylentierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetes. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 194-202.
46. Finestone AJ, Boorujy SR. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Diabetes* 1967; 16: 336-340.
47. Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, et al. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1998; 69: 962-966.
48. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycaemic control in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996; 67: 1085-1093.
49. Grossi SG. Treatment of Periodontal disease and control of diabetes: An assessment of the evidence and need for future research. *Ann Periodontol* 2001; 6: 138-145.
50. Safkaı -Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 161-165.
51. Aldridge JP, Lester V, Watts TLP, et al. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in Type I diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 271-275.
52. Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, et al. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. *J Periodontol* 1996; 67: 794-802.
53. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, et al. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: Clinical, microbiological and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 112-124.
54. Grossi SG, Skrepinski FB, DeCaro T, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 1997; 68: 713-719.
55. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: A report of 9 cases. *J Periodontol* 1992; 63: 843-848.
56. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J*

Periodontol 2001; 72: 774-778.

57. Sasaki T, Ramamurthy NS, Yu Z, et al. Tetracycline administration increases protein synthesis and secretion in periodontal ligament fibroblasts of streptozocin-induced diabetic rats. J Periodont Res 1992; 27: 631-639.
58. Rifkin BR, Vernillo AT, Golub LM. Effect of tetracycline on periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: A potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically modified analogs. J Periodontol 1993; 64: 819-827.
59. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV. Association between dental health and acute myocardial infarction. Br Med J 1989; 298: 779-781.
60. Offenbacher S, Katz V, Fertik G. Periodontal infection as a risk factor for preterm low birth weight. J Periodontol 1996; 67: 1103-1113.