

DIABETES MELLİTUS'A BAĞLI OLARAK GÖRÜLEN İLTİHABİ PERİODONTAL HASTALIKLAR

Erhan Fıratlı *, Hasan Meriç **

INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASE DUE TO DIABETES MELLITUS

ÖZET

71 diabetli ve 60 sistemik rahatsızlığı olmayan erişkin periodontitisli hasta, periodontal sağlık açısından karşılaştırıldı. Diabetli ve diabetli olmayan hastaların, bakteri plağı gibi etyolojik faktörlerinin miktarları arasında bir fark olmamasına rağmen dişeti iltihabının şiddeti ve klinik ataşman kaybı miktarları diabetli grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diabetin kontrol altında tutulması ile dişeti iltihabı arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Bunun nedeninin diabetle ilişkili olarak periodontal dokularda görülen iltihap veya damarsal değişiklikler (mikroanjyopati) olduğu düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Diabetes mellitus, periodontal hastalık, dişeti kanaması, klinik ataşman düzeyi.

ABSTRACT

The periodontal health status of 71 adult diabetics and 60 non-diabetic controls were investigated. Although the comparison between the whole diabetic group and control group did not reveal any difference in the amount of aetiological factors, the degree of gingival inflammation and clinical attachment loss was significantly higher in the diabetics. There was a positive correlation between the controls diabetics status and gingival inflammation. The reason for increased gingival bleeding in poorly controlled diabetics could be either due to inflammation or vascular changes (microangiopathy) in the gingival tissues.

Key words: Diabetes mellitus, periodontal disease, gingival bleeding, clinical attachment level.

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) toplumun % 2'sini etkileyen mikroanjyopati, makroanjyopati ve nöropatiler gibi komplikasyonlara yol açabilen bir endokrin düzensizliktir (3,7,13,18,54,58,64). Diabetes mellitus çeşitli organ ve dokularda kan dolaşımını bozuklukları (32), kapiller membran (19,31,46,50) ve mikrovasküler permeabilite (41) bozuklukları ve basai membran kalınlaşmaları, lokal dokularda oksijen difüzyonunda bozukluklar, metabolik atıkların uzaklaştırılmaması, hücrel ve humoral immün yanıtlarda bozukluklar gibi çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Sonuç olarak dişeti dokusunda oksijen basıncı düşer ve anaerobik enfeksiyon riski artar (38,52). Diabetes mellituslu hastalarda kan dolaşımını bozukluklarının diğer nedenleri arasında kan şekerinin yükselmesine (10,28) ve dişeti dokusunda prostasiklin (PGI₂) oluşumunun düşmesine (29,39) bağlı olarak trombositlerin endotel hücrelerine olan aglütinasyonunun artması gösterilmiştir. Hemoglobin ve diğer hücre membran protein-

lerinin glikozillenmesine bağlı olarak iniraselluler viskozite artışı ve hücre membran kalınlaşmalarına bağlı olarak eritrosit agregasyonunda artışlar görülebilir. Bu da oksijen transportunda bozulmalara neden olur (28,35,36). Glikoz nonenzimatik olarak hemoglobin molekülünün beta zincirinin N ucu ile reaksiyona girerek Hemoglobin A1c (HbA1c)'yi oluşturur (6,17,56). HbA1c'nin oksijene afinitesi daha fazladır. Dolayısı ile dokularda oksijenin HbA1c'den ayrılması hemoglobine göre daha güç olmaktadır (27). Fakat kan şekerinin düzelmesi ile eritrositler normal fonksiyonlarına dönebilirler.

Diabetes mellituslu ve periodontitisli hastalarda görülebilen en önemli immunolojik bozuklukların başında gerek sistemik (34) gerek dişeti oluğu sıvısında (23,37,44) lökosit kemotaksisinde azalmalar ve fagositoz bozukluklarının (12) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lökositlerin mikroorganizmaları hücre içi öldürme (intracellular killing) yetenekleri de zayıflamıştır (55). Kan şekerinin yüksek olmasına bağlı olarak IgG (11)

* Dr. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı.

** Prof. Dr. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı.

ve IgA'nın (48) glikozillenmesi de söz konusudur. Diabetes mellitusun periodontal dokularda kollagenaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (8,22,45,53).

Tüm bunların yanında Diabetes mellitus ve periodontal hastalık ilişkisini inceleyen çeşitli klinik çalışmaların sonuçları çelişmektedir. Bir grup araştırmacı iki hastalığın birbiri ile ilişkisi olmadığını ileri sürerken (5,25,40) bir başka grup araştırmacı da iki hastalığın ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (9, 16, 21, 24, 26, 49, 51, 58, 60, 61).

Bu çalışmanın amacı diabetes mellituslu ve periodontitisli hastaları sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli hastalarla karşılaştırarak periodontal dokularda DM'a bağlı herhangi bir harabiyet meydana gelip gelmediğini ortaya çıkarmaktır. Bu amaca ulaşmak için diabetin metabolik kontrolü kandaki fruktozamin değerlerine bakılarak yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniklerine başvuran diabetes mellituslu ve erişkin periodontitisli 71 hasta (yaş ortalaması 47.13 yıl) ve diabet dahil herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 60 erişkin periodontitisli hasta (yaş ortalaması 49.17 yıl) çalışma kapsamına alındı. Hastaların Plak indeks (PI) (57), Gingival indeks (GI) (33), periodontal cep derinliği, klinik ataşman düzeyi ve Periodontal Cep Kanama indeksi (PPBI) (62,63) değerleri ölçüldü. Daha sonra hastaların periodontal hastalığa eğilimlerini ortaya çıkarmak amacıyla ile GI/PI ve PPBI/PI değerleri hesaplandı.

Serum Örneklerinin Toplanması

Bütün hastaların 12 saat aç kalması istenerek, sabah saat 9:00-12:00 arasında önkol veninden kan örnekleri alındı. Örnekler santrifüj tüplerine konuldu. Oda sıcaklığında bekletildi ve aynı gün öğleden sonrasında santrifüje edildi. Lipemik ve ikterik serum örnekleri çalışma dışı bırakıldı.

Fruktozamin:

Serum örneklerindeki fruktozamin değerleri RA-XT analizatörüne (Technicon Corp, Tarrytown, NY, ABD) nitroblue tetrazolium (NBT) kolorimetrik ölçüm yöntemi (Biosystems S, A., Barcelona, İspanya) adapte edilerek saptandı.

Diğer işlemler:

Açlık kan şekeri, RA-XT analizatörüne adapte edilen özel bir glikoz oksidaz methodu (Scalavo S.p.A.Div.Diagnostica e Instrumenti, Siena, İtalya)

ile belirlendi. Total protein ve albumin değerleri RA-XT analizatörü kullanılarak sırası ile biüret ve bromoresol yeşili yöntemleri ile belirlendi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Diabetli ve diabetiz gruplardan yapılan ölçümler sonucu elde edilen klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki farklar Student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Ayrıca diabetli ve diabetiz gruplardan elde edilen klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon analizi yapıldı.

BULGULAR

NIDDM ve diabetiz hastalara ait klinik bulgular Tablo-1'de, kan değerleri ise Tablo-2'de verilmiştir. Diabetli ve diabetiz grupların açlık kan şekeri ve fruktozamin değerleri doğal olarak diabetli grup lehine çok ileri derecede anlamlı ($p<0.001$)dir. Grupların plak indeksi ve periodontal cep derinliği ortalamaları arasında anlamlı fark yokken, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı değerleri diabetli grupta çok ileri derecede ($p<0.001$) yüksek bulunmuştur. Dişeti iltihabının şiddetini değerlendirmek ve gingival indeksle bir karşılaştırma yapmak amacıyla ile sondalama esnasında kanama (PPBI) değerleri de kaydedilmiştir. Diabet grubunda gingival indeks değerleri ortalaması 1.38 ± 0.7 , PPBI değeri 0.56 ± 0.3 iken diabetli olmayan grupta bu değerler 1.21 ± 0.8 ve 0.56 ± 0.3 'dür. Gingival indeks değerleri çok ileri derecede anlamlı iken PPBI değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. GI/PI değerleri ve PPBI/PI değerleri arasında da anlamlı fark bulunmamıştır. PPBI değerleri her iki grupta incelendiğinde diabetli grupta vestibül ve lingual/palatinal yüzeylerde 0.38 ± 0.4 olan PPBI değerlerinin interproksimal yüzeylerde 0.56 ± 0.3 olduğu, aynı değerlerin diabetiz grupta sırası ile 0.38 ± 0.4 ve

Tablo 1. Diahet ve kontrol gruplarına ait klinik bulgular

	Diabetli Grup Kontrol Grubu		Test
	Ortalama±S	Ortalama±S	
Plak İndeks (PI)	1.49±0.6	1.40±0.5	-
Gingival İndeks (GI)	1.39±0.7	1.21±0.8	**
PPBI	0.56±0.3	0.56±0.3	-
PPBI V-L/P Yüzler	0.38±0.4	0.38±0.4	-
PPBI Interproksimal yüzler	0.66±0.3	0.65±0.3	-
GI/PI	1.01±0.7	0.97±0.7	-
Periodontal Cep Derinliği (mm)	4.76±0.7	4.82±0.7	-
Klinik Ataşman Kaybı (mm)	6.13±0.7	5.45±0.68	**

PPBI: Sondalama esnasında periodontal cepteki kanama,
V-L/P: Vestibül-Lingual/Palatinal
**: $p<0.001$

Tablo 2. Diabet ve kontrol gruplarına ait laboratuvar bulguları

Parametre	Normal	Diabetli Grup		Test
		Ortalama±S (Min-Max)	Ortalama±S (Min-Max)	
A.K.Ş. (mmol/L)	3.89-6.11	10.3±3.3(5.0-18.9)	5.4±1.1(3.6-7.3)	**
Total Protein (g/L)	60.0-80.0	73.9±11.0(49-98)	80.7±10.0(54-99)	*
Albumin (g/L)	32.0-50.0	42.7±7.0(29-72)	48.3±9.0(34-68)	**
Fruktozamin (mmol/L)	2.00-2.80	3.94±1.0 (2.12-6.22)	2.47±0.3(1.90-3.10)	**

A.K.Ş.: Açlık kan şekeri
*: p<0.01, **: p<0.001

0.56±0.4 olduğu ve bu değerler arasında anlamlı bir fark olmadığı görülür. Her iki grupta da interproksimal bölgelere ait değerler vestibül ve lingual/palatinal bölgelere ait değerler ile karşılaştırıldığında interproksimal bölgelerde PPBI değerlerinin daha yüksek olduğu (p<0.001) görülür. Her iki gruptan elde edilen fruktozamin değerleri ile gingival indeks, PPBI, GI/PI, PPBI/PI değerleri incelendiğinde diabetli grupta fruktozamin ile sırası ile 0.68, 0.66, 0.55 ve 0.52'lik oranlarda pozitif korelasyon (Tablo 3) bulunmuştur. Diabetli olmayan grupta grupta ise herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 4). Diabetli grupta gerek interproksimal gerek lingual/palatinal yüzeylerden elde edilen PPBI değerleri ile fruktozamin değerleri arasında sırası ile 0.66 ve 0.52'lik pozitif korelasyon varken diabetli grupta herhangi bir korelasyon yoktur.

TARTIŞMA

Son yıllarda diabetes mellituslu hastaların kan şekerini kontrol etmek amacı ile fruktozamin ve HbA1c orta ve uzun dönemli olarak kullanılmaktadır (4).

Piche ve ark. (1989) periodontitisli ve diabetes mellituslu hastaların kan şekeri kontrolünün HbA1c ile yapılmasının uygun olduğu belirtmişlerdir (43). Fakat HbA1c (eritrositlerin yarılanma ömrü göz önüne alınırsa) yaklaşık 6-8 haftalık bir döneme ait verileri vermektedir (4,14,42). Fruktozamin ise, albumin molekülünün 14-20 gün arasında olan yarılanma ömrü gözönüne alındığında kan şekeri ile ilgili 1-3 haftalık döneme ait verileri ortaya koymaktadır (4, 14, 30, 32, 42, 48). Bu süre HbA1c'nin yarılanma ömrünün tersine periodontal doku kollageninin yarılanma ömrü (15,59)

Tablo 3. Diabetli gruptan elde edilen laboratuvar ve klinik bulgular arasındaki korelasyonlar

	A.K.Ş.	Frukam	PI	GI	PPBI	V-L/P	Ipr	GI/PI	PPBI/PI	PCD	KAD
A.K.Ş.	1.00										
Frukam	0.26	1.00									
PI	-0.13	-0.07	1.00								
GI	0.13	0.68	0.03	1.00							
PPBI	0.14	0.66	0.00	0.95	1.00						
V-L/P	0.21	0.52	-0.07	0.81	0.85	1.00					
Ipr	0.10	0.66	0.01	0.88	0.92	0.62	1.00				
GI/PI	0.17	0.55	-0.52	0.74	0.70	0.64	0.64	1.00			
PPBI/PI	0.18	0.55	-0.51	0.73	0.75	0.68	0.69	0.98	1.00		
PCD	-0.03	0.28	0.12	0.04	0.09	0.05	0.14	-0.03	0.01	1.00	
KAD	-0.12	-0.04	-0.08	0.02	0.08	0.04	0.06	-0.01	0.03	-0.18	1.00

A.K.Ş.: Açlık kan şekeri, Frukam: Fruktozamin, PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, PPBI: Sondalama esnasında periodontal cep-teki kanama, V-L/P: Vestibül ve lingual/palatinal yüzlerdeki sondalama esnasında periodontal cep-teki kanama, Ipr: İnterproksimal yüzlerdeki sondalama esnasında periodontal cep-teki kanama, Ipr: İnterproksimal yüzlerdeki sondalama esnasında periodontal cep-teki kanama, PCD: Periodontal cep derinliği, KAD: Klinik ataşman düzeyi.

Tablo 4. Kontrol grubundan elde edilen laboratuvar ve klinik bulgular arasındaki korelasyonlar

	A.K.Ş.	Frukam	PI	GI	PPBI	V-L/P	İpr	GI/PI	PPBI/PI	PCD	KAD
A.K.Ş	1.00										
Frukam	-0.21	1.00									
PI	-0.17	-0.03	1.00								
GI	0.11	0.04	-0.16	1.00							
PPBI	0.04	0.00	-0.25	0.94	1.00						
V-L/P	0.01	0.06	-0.14	0.88	0.90	1.00					
İpr	0.05	-0.02	-0.33	0.89	0.97	0.81	1.00				
GI/PI	0.15	-0.00	-0.45	0.90	0.88	0.78	0.87	1.00			
PPBI/PI	0.07	-0.05	-0.54	0.79	0.89	0.76	0.91	0.93	1.00		
PCD	-0.10	-0.01	-0.30	0.06	0.14	0.02	0.16	0.17	0.23	1.00	
KAD	0.13	0.01	-0.13	0.14	0.22	0.06	0.25	0.19	0.24	0.36	1.00

A.K.Ş.: Açlık kan şekeri, Frukam: Fruktozamin, PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, PPBI: Sondalama esnasında periodontal cepteki kanama, V-L/P: Vestibul ve lingual/palatinal yüzlerdeki sondalama esnasında periodontal cepteki kanama, İpr: İnterproksimal yüzlerdeki sondalama esnasında periodontal cepteki kanama, PCD: Periodontal cep derinliği, KAD: Klinik ataşman düzeyi.

ile çakışmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada hastaların diabetik kontrolü fruktozamin ile yapılmıştır.

Fruktozamin değerleri ile gingival indeks değerlerine göz atıldığında (Tablo 3,4) aradaki ilişki ortaya çıkmaktadır. Diabetli gruptaki hastaların fruktozamin değerleri ile gingival indeks değerleri arasında pozitif korelasyon (0.68) varken diabetli olmayan grupta böyle bir ilişki söz konusu değildir. Bunun nedeni diabetli hastalarda kan şekerinin belirli bir dönem yüksek kalmasına bağlı olarak yukarıda açıklanan patolojik değişikliklerin ve doku onarımında gecikmelerin ortaya çıkmasıdır (38).

Her iki hasta grubunun da birbirine yakın plak indeksi ve periodontal cep derinliklerine sahip olması buna karşın dişeti iltihabının ve klinik ataşman kaybı değerlerinin diabetli grupta daha yüksek olması, bu durumun sorumlusunun diabetes mellitus olduğunu düşündürmektedir.

Bu sonuçlar, daha önce bu konuda çalışan bir bölüm araştırmacının sonuçları ile uyurken (9,16,21,24, 47,49,51,58,60,61), bazı araştırmacıların sonuçları ile de çelişmektedir (5,15,40). Bu çelişkinin nedeni seçilen hasta gruplarının diabetik kontrolünün farklı olması ve seçilen kontrol yönteminin gösterdiği kan şekerinin ait olduğu dönem ile periodontal dokulardaki patolojik değişiklikler için geçen sürenin uygunluk göstermemesi olabilir. Yalnızca açlık kan şekeri bakılarak yapılan bir değerlendirmede hastanın bir gün önceki diyeti ve medikasyonu sonuçlara yansıtacaktır. Tek

başına HbA1c ile yapılan bir değerlendirme ise HbA1c'nin yarılanma ömrünün uzun olması nedeni ile periodontal dokulardaki iltihabi değişiklikleri tam olarak yansıtmayacaktır.

Diabetli grupta açlık kan şekeri değerleri ile gingival indeks ve PPBI değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bu durum diabetes mellituslu hastalarda kan şekerinin anlık yükselmelerinin değil, belirli bir dönem yüksek kalmasının periodontal dokularda bir dizi patolojik değişikliği başlatmış göstermektedir.

Dişeti iltihabının belirlenmesinde kullanılan iki indeks sistemi arasında bir karşılaştırma yapıldığında gingival indeks ve fruktozamin arasında 0.68 ve PPBI ve fruktozamin arasında 0.66'lık bir korelasyon olduğu görülmektedir (Tablo 3). Bu da her iki indeks sisteminin de diabetli hastalarda görülen dişeti iltihabını belirlemek için kullanılabilirliğini göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda bu indekslerin yanısıra GI'nin ve PPBP'nin plak indeksi ile olan ilişkileri üzerinde durulmuş ve GI/PI veya PPBI/PI değerleri elde edilerek seçilen bireylerin periodontal hastalığa eğilimleri belirlenmiştir (1,2,52,62). Bizim çalışmamızda da bu değerler karşılaştırıldığında diabetli ve diabetli olmayan gruplar arasında bir fark olmadığı, buna karşın GI/PI ve fruktozamin ve PPBI/PI ve fruktozamin arasında 0.55'lik korelasyon değerlerinin bulunduğu görülmektedir (Tablo 3). Fruktozamin ile seçilen değerlendirmede yöntemlerinin tamamı arasında pozitif korelasyon bulunması bize bu ilişkinin seçilen değerlendirme

yöntemine bağlı olmadığını, hastanın belirli bir süre kan şekerinin yüksek seyretmesinin periodontal dokularda iltihabi reaksiyonları artırdığını ve fruktozaminin diabetli ve periodontal hastalıklı bireylerde kan şekeri kontrolünü sağlamak için uygun bir araç olduğunu düşündürmektedir. Diabetli grubun diğer gruba göre çok ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) klinik ataşman kayıpları göstermesi hastaların yaşam süreçleri boyunca değişik ve tekrarlayan kan şekeri yükselmelerinin periodontal doku yıkı-

mını artırdığını göstermektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, diabetes mellituslu ve periodontitisli hastalarda periodontal doku yıkımı sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli hastalara göre daha fazla olmaktadır. Kanımızca diabetli hastalarda periodontal yıkun olmadığını gösteren çalışmalarda hastaların metabolik kontrolü fruktozamin ile yapılsaydı elde edilen sonuçlar bizim bulgularımız doğrultusunda olabilirdi.

KAYNAKLAR

1. Abbas, F., Hart, A.A.M., Oosting, J., Van der Velden, U.: Effect of training and probing force on the reproducibility of pocket depth measurements. *J.Periodont. Res.* 1982; **17**:226-234.
2. Abbas, F., Van der Velden, U., Hart, A.A.M., Moorer, W.R., Vroom, Th.M., Scholte, G.: Bleeding/plaque ratio and the development of gingival inflammation. *J.Clin. Periodontol* 1986; **13**:774-782.
3. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986; **9**:430-431.
4. Armbruster, D.A.: Fructosamine: Structure, analysis and clinical usefulness (review). *Clin. Chem.* 1987; **33**:2153-2156.
5. Barnett, M.L., Baker, R.L., Yancey, J.M., McMillan, D., Katoyan, M.: Absence of Periodontitis in a Population of Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) Patients. *J.Periodontol.*1984; **55**:402-405.
6. Bunn, H.F.: Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981; **30**:613-617.
7. Büyükdevrim, S.A.: Diabetes Mellitus İ.L.Ü. Yayınları, 1989, İstanbul.
8. Chang, K.M., Ramamurthy, N.S., McNamara, T.E., Genco, R.C., Golup, L.M.: Infection with a Gram Negative Organism Stimulates Gingival Collagenase Production in Non-diabetic and Diabetic Germ Free Rats. *J.Periodont.Res.* 1989; **23**:239-244.
9. Cjanciola, L.J., Park, B.H., Bruck, E., Mosovich, L., Genco, R.J.: Prevalence of Periodontal Disease in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *JADA* 1989; **104**:653-660.
10. Colwell, J.A., Winocour, P.D., Halushka, P.V.: Do Platelets have Anything to do with Diabetic Vascular Disease? *Diabetes* 1983; **32** (Suppl 2) 14-19.
11. Danze, P.M., Tarjoman, A., Rousseaux, J., Fossati, P., Dautrevaux, M.: Evidence for an Increased Glycation of IgG in Diabetic Patients. *Clin.Chim Acta* 1987; **166**:143-153.
12. Davidson, N.J., Sowden, J.M., Fletcher, J.: Defective Phagocytosis in Insulin Controlled Diabetics: Evidence for a Reaction Between Glucose and Opsonising Proteins. *J.Clin.Pat-hol* 1984; **37**:783-786.
13. Defronzo, R.A., Ferrannini, E., Koivisto, V.: New Concepts in the Pathogenesis and Treatment of Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Med.* 1987; **74** (Suppl 1A) 52-81.
14. Dominiczak, M.H., Macrury, S.M., Orneil, J.M.: Long Term Performance of the Fructosamine Assay. *Ann.Clin.Biochem.*1988; **25**:627-633.
15. Eastoe, J.E.: Collagen Chemistry and Tissue Organisation (The Eruption and Occlusion of Teeth, eds. Poole, D.F.G., Stack, W. Proceedings of the Twenty-Seventh Symposium of the Colston Research Society, Bristol) The Colston Research Society, 1976; 229-267.
16. Ervasti, T., Knuutila, M., Pohjamo, L., Haukipuro, K.: Relation between Control of Diabetes and Gingival Bleeding. *J.Periodontol.*1985; **56**:154-157.
17. Fischer, R.W., Winterhalter, K.H.: The Carbohydrate Moiety in Hemoglobin A1c is Present in the Ring Form. *FEBS Lett.* 1981;**35**:145-147.
18. Foster, D.W.: Diabetes Mellitus: Ed. Wilson, J.B., Braunwald, E., Issenbacher, K.J., et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed. International Edition, McGraw Hill Co.1991; 1739-1759.
19. Frantsiz, T.G., Reeve, C.M., Brown, A.L Jr.: The ultrastructure of Capillary Basement Membranes in the Attached Gingiva of Diabetic and Nondiabetic Patients with Periodontal Disease. *J.Periodontol.*1971; **42**:406-411.
20. Galgut, P.N.: The Bleeding/Plaque Ratio in the Treatment of Periodontal Disease *J.Clin.Periodontal.* 1988; **15**: 606-611.
21. Gislen, G., Nilsson, K.O., Mattson, L.: Gingival Inflammation in Diabetic Children Related to Degree of Metabolic Control. *Acta. Odont.Scand.* 1980; **38**:241-246.

22. Golup, L.M., Schneir, M., Ramamurthy, N.S.: Enhanced Collagenase Activity in Diabetic Rat Gingiva. *J.Dent.Res.* 1978; **57**:520-525.
23. Golup, L.M., Nicoll, G.A., Iacono, V.J., Ramamurthy, N.S.: In Vivo Crevicular Leukocyte Response to a Chemotactic Challenge, Inhibition by Experimental Diabetes. *Infect Immun.* 1982; **37**: 1013-1020.
24. Goteiner, D., Vogel, R., Deasy, M., Goteiner, C.: Periodontal and Caries Experience in Children with Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *JADA* 1986; **113**: 277-279.
25. Hove, K.A., Stallard, R.E.: Diabetes and the Periodontal Pocket. *J Periodontol*, 1970; **41**:713-718.
26. Hugoson, A., Thorstensson, H., Faik, H., Kuylentstena, J.: Periodontal Conditions in Insulin-Dependent Diabetics. *J. Clin.Periodontol* 1989; **16**: 215-223.
27. Jones, R.L., Peterson, C.M.: Hematologic Alterations in Diabetes Mellitus. *Am J Med.* 1981; **70**: 339-352.
28. Juhan, I., Vague, Ph., Buonocore, M., Moulin, J.P., Jouve, R., Vialettes, B.: Abnormalities of Erythrocyte Deformability and Platelet Aggregation in Insulin Dependent Diabetics Corrected by Insulin in Vivo and in Vitro. *Lancet.* 1982; **I**: 535-537.
29. Kawamura, K., Dohi, T., Tomai, K., Shrakawa, M., Okamoto, H., Tsujimoto, A.: Gingival Tissue-Produced Inhibition of Platelet Aggregation and Loss of Inhibition in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J.Periodont.Res.* 1988; **23**:87-90.
30. Lim, Y.S., Staley, M.S.: Plasma Fructosamine is a Measure of All Glycated Proteins. *Clin.Chem.* 1986; **32**:560.
31. Listgarten, M.A., Ricker, F.H., Laster, L., Shapiro, J., Cohen, D.W.: Vascular Basement Lamina Thickness in the Normal and Inflamed Gingiva of Diabetics and Non-Diabetics. *J Periodontol.* 1974; **45**: 676-684.
32. Lloyd, D.R., Marples, J.: Serum Fructosamine Does Reflect Levels of Glycated Serum Albumin in Insulin Dependent Diabetics. *Ann.Clin.Pichem.*, 1988; **25**: 432-434.
33. Loe, H., Silness, J.: Periodontal Disease in Pregnancy I.Prevalence and Severity. *Acta. Odont. Scand.* 1963; **21**: 533-551.
34. Manoucheir-Pour, N.M., Spagnuolo, P.J., Rodman, H.M., Bissada, N.F.: Impaired Neutrophil Chemotaxis in Diabetic Patients with Severe Periodontitis. *J Dent Res.* 1981; **60**:729-730.
35. McMillan, D.E.: The Effect of Diabetes on Blood Flow Properties. *Diabetes* 1983; **3**: (Suppl) 56-63.
36. McMillan, D.E., The Microcirculation Changes in Diabetes Mellitus. *Mayo Clinic.Proceedings*, 1988; **63**: 517-520.
37. McMullen, J.A., Vandyke, T.E., Horoszewicz, H.U., Genco, R.J.: Neutrophil Chemotaxis in Individuals with Advanced Periodontal Disease and A Genetic Predisposition to Diabetes Mellitus. *J.Periodontol.* 1981; **52**: 167-173.
38. Murrain, V.A.: Diabetes Mellitus and Associated Oral Manifestations. *J. Oral Pathol.* 1985; **14**: 271-281.
39. Mustard, J.F., Packham, M.A.: Platelets and Diabetes Mellitus. *Ne Engl. J Med.* 1985; **284**: 621-627.
40. Nichols, C., Laster, L.L., Bodak-Gyovai, L.Z.: Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *J.Periodontol.* 1978; **49**: 85-88.
41. Parving, H.H., Noer, I., Deckert, T., Evrin, P.E., Nielsen, S.L., Lyngsøe, J., Mogensen, C.E., Rørth, M., Svendsen, P.Aa., Trap-Jensen, J., Lassen, N.A.: The Effect of Metabolic Regulation on Microvascular Permeability to Small and Large Molecules in Short Term Juvenile Diabetics. *Diabetologia* 1976; **12**: 161-166.
42. Pasqui, E., Vincis, L., Melis, A.: A New Test Fructosamine Screening of Diabetics. *Curr. Ther. Res.* 1988; **44**: 160-164.
43. Piche, J.e., San, R.H., Hallmon, W.W.: The Glycosylated Hemoglobin Assay for Diabetes. Its Value to the Periodontist. *J.Periodontol.* 1989; **60**: 640-642.
44. Ramamurthy, N.S., Siegel, M., Iacono, V.C., Golup, L.M.: Leukocyte Response in the Crevice of the Diabetic Rat. *J.Periodont. Res.* 1979; **14**: 289-296.
45. Ramamurthy, N.S., Golup, L.M.: Diabetes Increases Collagenase Activity in Extracts of Rat Gingiva and Skin. *J.Periodont. Res.* 1983; **18**: 23-30.
46. Raskin, P., Pietri, A.O., Unger, R., Shannon, Jr. W.A.: The Effect of Diabetic Control on the Width of Skeletal-Muscle Capillary Basement Membrane in Patients with Type I Diabetes Mellitus. *New. Engl. J. Med.* 1983; **309**: 1546-1550.
47. Ringelberg, M.L., Dixon, D.O., Francis, A.O.I., Plummer, R.W.: Comparison of Gingival Health and Gingival Crevicular Fluid Flow in Children with and Without Diabetes. *J.Dent. Res.* 1975; **56**: 108-111.
48. Rodriguez-Segade, S., Lojo, S., Camina, M.F., Paz, J.M., Del Rio, R.: Effects of Various Serum Proteins on Quantification of Fructosamine. *Clin. Chem.* 1989; **35**: 134-138.
49. Rosenthal, I.M., Abrams, H., Koczyk, R.A.: The Relationship of Inflammatory Periodontal Disease to Diabetic Status in Insulin Dependent Diabetes Mellitus Patients. *J.Clin.Periodontol* 1988; **15**: 425-429.
50. Rosenstock, j., Challis, P., Strowig, S., Raskin, Ph.: Improved Diabetes Control Reduces Skeletal Muscle Capillary Basement Membrane Width in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Res. and Clin.Prac.* 1988; **4**: 167-175.

51. Rylander, H., Ramberg, P., Blohne, G., Lidhe, J.: Prevalence of Periodontal Disease in Young Diabetics. *J.Clin. Periodontol* 1987; **14**: 38-43.
52. Sastrowijoto, S.H.: Periodontal Condition in Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus: Clinical and Microbiological Studies, Doktora Tezi, ACTA, 1989.
53. Scheir, M., Golup, L.M.: The Effect of Streptozotocin-Induced Diabetes on Collagen Catabolism (Streptozotocin: Fundamental Therapy eds. Agarwal, M.,) Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, 1981:161-182.
54. Scully, C, Cawson, R.A.: Medical Problems in Dentistry. Wright, Bristol, 1987.
55. Shah, S.V., Wallin, J.D., Eileen, S.D.: Chemiluminescence and Superoxide Anion Production by Leukocytes from Diabetic Patients. *J.Clin. Endoc. and Metab.* 1983; **57**: 402-409.
56. Shapiro, R., McManus, M., Garrick, L., McDonald, M.j., Bunn, H.F.: Nonenzymatic Glycosylation of Human Hemoglobin at Multiple Sites. *Metabolism.*, 1979; **28**: (Suppl 1) 427-430.
57. Silness, J., Loe, H.: Periodontal Disease in Pregnancy It. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odont. Scand.* 1964; **22**: 747-759.
58. Sznajder, N., Carraro, J.J., Rugna, S., Sereday, M.: Periodontal Findings in Diabetic and Nondiabetic Patients. *J.Periodontol.* 1978; **49**: 445-448.
59. Ten Cate, A.R.: Development of the Periodontal Membrane and Collagen Turnover (The Eruption and Occlusion of Teeth, eds, Poole, D.F.S., Stack, W., Proceedings of the Twenty-Seventh Symposium of the Colston Research Society, Bristol) The Colston Research Society, 1976, 281-289.
60. Tervonen, T., Knuuttila, M.: Relation of Diabetes Control to Periodontal Pocketing and Alveolar Bone Level. *J.OS.OM.OP.* 1986; **61**: 346-349.
61. Tervonen, T., Knuuttila, M., Pohjamo, L., Nurkhala, H.: Immediate Response to Non-surgical Periodontal Treatment in Subjects with Diabetes Mellitus. *J.Clin.Periodontol.* 1991; **18**: 65-68.
62. Van der Velden, U., Winkel, E.G., Abbas, F.: Bleeding/Plaque Ratio. A Possible Prognostic Indicator for Periodontal Breakdown. *J.Clin.Periodontol.* 1985; **12**: 861-866.
63. Van der Velden, U.: Probing Force and the Relationship of the Probe Tip to the Periodontal Tissues. *J.Clin. Periodontol.* 1979; **6**: 106-114.
64. Waitzman, M.B., Colley, A.M., Nardelli-Olkowska, K.: Metabolic Approaches to Studies on Diabetic Microangiopathy. *Diabetes* 1977; **25**: 510-519.

Yazışma adresi
Dr. Erhan Fıratlı
İ.Ü. Dış Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
34390, Çapa-İstanbul