



RESEARCH ARTICLE

The influence of α -Tocopherol on alveolar bone loss in diabetic rats with experimental periodontitis

Mükerrem Hatipoğlu, DDS, PhD,^a Nilgün Özlem Alptekin, DDS, PhD,^b Mustafa Cihat Avunduk, DDS, PhD^c

^aMediterranean University, Department of Periodontology, Antalya, Turkey

^bBaskent University Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Ankara, Turkey

^cNecmettin Erbakan University School of Medicine, Department of Pathology, Konya, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 05 June 2014

Accepted 22 August 2014

Keywords:

Diabetes

α -tocopherol

ABL

Experimental periodontitis

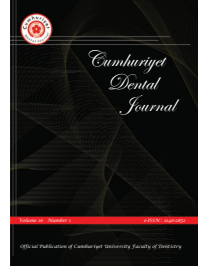
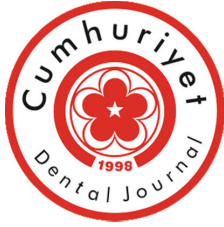
ABSTRACT

Objectives: A variety of clinical and experimental studies investigated the influence of diabetes on the periodontium, as well as the impact of periodontitis on diabetes status. The aim of this study was to investigate the effects of α -tocopherol on alveolar bone loss in rats with experimental periodontitis with/without streptozotocin (STZ)-induced diabetes.

Materials and Methods: Forty male Sprague Dawley rats were included in the study and after anesthesia 3/0 silk sutures were placed at the subgingival level of the mandibular right first molars. These animals were divided into two groups: Healthy group (Group I) and diabetic group by single injection of 50 mg/kg STZ (Group II). These groups divided into two subgroups; twenty rats were saline group (Group IA, Group IIA) and other twenty rats (Group IB, Group IIB) were α -tocopherol (40mg/kg/day) group. After 3 weeks, all rats were sacrificed and the tissues were fixed using neutral buffered 10% formaldehyde solution for histometrical investigation. Alveolar bone loss (ABL), were analyzed by using image analysis program. Statistical comparisons were performed by using one-way analysis of variance with significance set at $p < 0.05$.

Results: Data were evaluated after the histometrical examination and there were no statistically significant differences in ABL between the study groups ($p > 0.05$).

Conclusions: Analysis of these data demonstrated that α -tocopherol treatment was not affected the ABL of rats with experimental periodontitis with/without STZ-induced diabetes.



ARAŞTIRMA MAKALESI

DeneySEL periodontitis oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda α -tokoferol'ün alveoler kemik kaybı üzerine etkileri

Mükerrem Hatipoğlu, DDS, PhD,^a Nilgün Özlem Alptekin, DDS, PhD,^b Mustafa Cihat Avunduk, DDS, PhD^c

^aAkdeniz Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

^bBaşkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

^cNecmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

M A K A L E B İ L G İ

Makale geçişi:

Alınan 05 June 2014

Kabul 22 August 2014

Anahtar Kelimeler:

Diyabet

α -tokoferol

AKK

DeneySEL periodontitis

Ö Z E T

Amaç: Birçok deneySEL ve klinik çalışmada diyabetin periodonsiyum üzerinde yaptığı değişiklikler değerlendirilirken bunun yanında periodontitisin diyabet durumuna etkisinde araştırılmıştır. Bu araştırmanın amacı, deneySEL periodontitis ve streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan/oluşturulmayan sıçanlarda α -tokoferol uygulamasının alveoler kemik kaybı üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya kırk adet erkek Sprague Dawley sıçana dahil edildi ve anestezi uygulandıktan sonra mandibular sağ birinci molar dişlere subgingival olarak 3/0 ipek suture bağlandı. Bu hayvanlar, sağlıklı grup (Grup I) ve tek seferde 50 mg/kg STZ enjekte edilen diyabetik grup (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplarda serum fizyolojik (Grup IA, Grup IIA) ve α -tokoferol (40mg/kg/gün) enjekte edilen alt gruplara (Grup IB, Grup IIB) ayrıldı. Ligatür bağlandıktan 3 hafta sonra sıçanlar kurban edildi ve dokular histometrik ölçümler için nötral tamponlanmış %10'luk formaldehit solüsyonunda sabitlendi. Alveoler kemik kaybı (AKK), görüntü analiz programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel kıyaslamalar için tek-yönlü varyans analizi, kullanıldı p<0.05 anlamlılık düzeyi kabul edildi.

Bulgular: Histometrik incelemeden sonra veriler değerlendirildi ve istatistiksel olarak gruplar arasında AKK düzeyleri farklı bulunmadı (p>0.05).

Sonuçlar: Verilerin değerlendirilmesi sonucunda α -tokoferol uygulamasının deneySEL periodontitisli STZ ile diyabet oluşturulmuş/oluşturulmamış sıçanlarda AKK üzerinde bir etki oluşturmadığı gösterildi.

Periodontitis, dişler üzerindeki bakteri kolonizasyonu ve bu durumun olumsuz etkileriyle başlayan iltihabi değişimlerin dişetinden, dişi destekleyen dokulara yayılarak cep derinliği artışı, alveoler kemikte yıkım, ataşman kaybı, mobilite ve takiben diş kaybı ile sonuçlanabilen geri dönüşümsüz kronik enflamatuvar bir hastalıktır.^{1,2} Diyabetin periodontitis gibi bakteriyel infeksiyonlar için yüksek risk grubu olduğu bilinmekte ve periodontitis ile diyabet arasındaki ilişki uzun yıllardan beri birçok araştırma için konu oluşturmaktadır. Hatta periodontal hastalıklar diyabetin komplikasyonu olarak kabul edilmiştir.³⁻⁵ Diyabet, insülin direnci, metabolik bozukluklar ve periodontitis arasında güçlü bir ilişki olduğu rapor edilmiştir.⁶⁻⁸ Hem DM'nin hem de periodontal hastalıkların multifaktöriyel hastalıklar olması, patogenezinin benzerlik göstermesi, immunolojik ve genetik bazı ortak noktalarının olması, hastalıklardan birinin tedavisi ile diğerinde düzelme sağlandığının görülmesi bu iki hastalığın tedavisinin kombine olarak yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.^{5,9,10} Periodontal tedavinin olumsuz diyabet tablosunu iyileştirdiği HbA1c seviyesini düşürdüğü¹¹⁻¹³ aynı şekilde diyabetin kontrol altında olmasının periodontal dokular üzerinde olumlu etkilerinin olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir.¹⁴⁻¹⁶

Vitamin E, 1922'de Herbert Evans ve Katherine Bishop tarafından yeşil yapraklı sebzelerde tespit edilmiştir. 1924'te vitamin E ismi konmuştur. Çünkü vitamin E üremeyi desteklemektedir ve bilimsel ismi tokoferoldür. Bu kelime ise Yunanca çocuk doğumu anlamına gelen "tokos", geleceği getiren "phero" ve alkol özelliği olduğu belirtmek için "ol" eklenerek oluşturulmuştur. Doğada vitamin E aktivitesine sahip sekiz madde bulunmuştur. Bunlar: "α-,"β-,"γ-" ve "δ-" "tokoferol" ve "α-,"β-,"γ-" ve "δ-" "tokotrienol"dür.¹⁷⁻¹⁸ Literatürde Vitamin

E'nin periodontal doku sağlığına etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır.¹⁹⁻²³ Vitamin E'nin hidroksil radikallerinin oral epitelyal hücrelerde meydana getirdiği oksidatif stresi azaltıcı etkisi olduğu¹⁹ ve fagositik enflamatuvar hücrelerden salınan serbest oksijen radikallerini baskıladığı rapor edilmiştir.²⁰ Ancak, E vitamini eksikliğinin periodontal dokularda meydana gelen yıkım üzerinde etkisi olmadığı²¹ gösterilirken, yara iyileşmesini de hızlandırdığı belirtilmektedir.²² Diğer taraftan diyabetik deneysel periodontitisli sıçanda α-tokoferol'un serum interlökin düzeyleri üzerinde fark oluşturmadığı belirlenmiştir.²³

Bu çalışmada diyabet ve periodontal hastalık arasında güçlü bir ilişki olduğu ve diyabet oluşturulmuş deneysel periodontitisli sıçanlarda AKK yıkımı gözlemlenebileceği hipotezinden yola çıkarak sistemik α-tokoferol uygulamasının AKK üzerindeki etkilerinin histometrik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

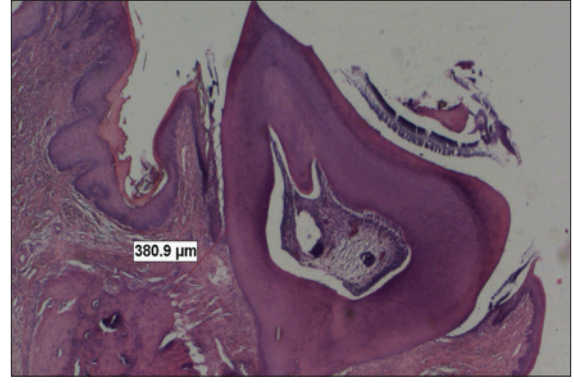
Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulu'ndan (2008/54) onay almıştır. Aynı etik kurul onayı ile daha öncede yayın üretilmiştir.²³ Çalışmada aynı merkezden temin edilen 40 adet erişkin erkek sıçan (Sprague Dawley) kullanıldı. Sıçanlar aynı merkezde beşerli gruplar halinde farklı kafeslere konularak sadece standart sıçan yemi ve su ile beslendi.

Araştırmada kontrol grubunu oluşturmak üzere sıçanların 20'sine deneysel diyabet oluşturulmadı (Grup IA, Grup IB). Geri dönüşümsüz deneysel diyabet oluşturmak için kalan 20 adet sıçana 50 mg/kg streptozotosin (STZ) (Sigma-Aldrich 1 g, USA) intraperitoniyal (IP) olarak enjekte edildi (Grup IIA, Grup IIB). Enjeksiyondan üç gün sonra sıçanların kuyruklarından kan

örneği alınarak plazma glukoz seviyelerinin 300 mg/dl'nin üzerinde olduğu belirlendi ve sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi. Anestezi (Ketamin 30 mg/kg IM ve Rompun 5 mg/kg IM) altında tüm sıçanların sağ mandibular birinci molar dişlerine 3/0 ipek sütür subgingival olarak yerleştirildi. Daha sonra her bir grubun yarısına 21 gün boyunca her gün günde bir kere serum fizyolojik (%0.9 NaCl) (Grup IA, Grup IIA) ve diğer yarısına α -tokoferol (Sigma-Aldrich T3001, USA) (40 mg/kg) (Grup IB, Grup IIB) IP olarak uygulandı.

Morfometrik ölçümler için yüksek doz anestezik madde enjekte edilerek dekapite edilen sıçanların alt çeneleri çıkarılarak %10'luk formaldehit içerisinde konuldu.

Sıçanlardan elde edilen örneklerin AKK ölçümleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında değerlendirildi. Alınan tüm örnekler önce %10'luk formik asit solüsyonunda dekalsifiye edildi. Yaklaşık iki gün süren dekalsifikasyon işleminden sonra sıçanlardan elde edilen mandibulalarda birinci ve ikinci molar dişler arasında sütür atılan bölgeyi içerecek şekilde 5 mm kalınlığında örnekler alındı. Bu örnekler kasetlenerek Leica ASP 300 ototeknikon cihazında rutin doku takip işlemine alındı. Doku takip işlemi tamamlanan örnekler parafin bloklara gömüldü. Otomikrotomda lizimli lamlara Hematoksilen Eozin boyamaları için 5 μ m kalınlığında kesitler alındı. Alveoler kemik kaybını değerlendirmek için boyanan preparatlar Nikon Eclipse E 400 ışık mikroskobu ile incelendi. Her örnek için mikroskoba bağlı Nikon Coolpix 5000 fotoğraf makinesi ile görüntüler alındı. Tüm fotoğraflar PC ortamına aktarıldı ve Clemex Vision Lite 3,5 görüntü analizi sistemiyle mine-sement birleşimi ile alveoler kret tepesi arası mesafe ölçülerek AKK ölçümleri değerlendirildi. Okuyucu olgunun özelliklerini ve boyanan belirleyicileri bilmeden değerlendirme yaptı (Resim 1).



Resim 1. Hematoksilen-Eosin ile boyanmış kesit ve AKK (μ m) ölçümü.

Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analiz "Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0" paket programı ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi için öncelikle tek yönlü varyans analizi yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ önemli olarak kabul edildi.

BULGULAR

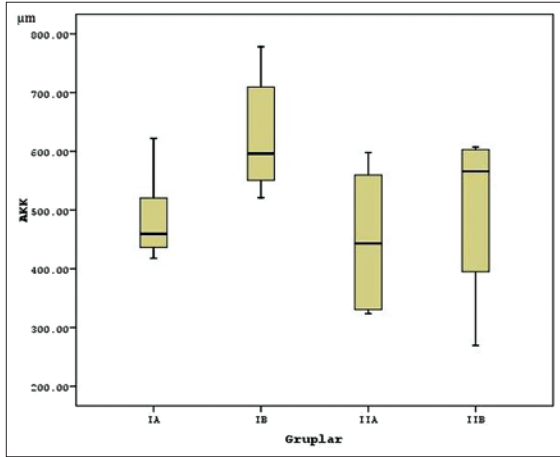
Çalışmaya dahil edilen toplam 40 sıçandan, bir sıçan Grup IB'den, ikişer sıçan Grup IA ve IIB'den, üç tanesi de Grup IIA'dan kaybedildi ve araştırma 32 sıçanla tamamlandı. Morfometrik ölçümleri yapılamayan örneklerin istatistiksel analizi yapılmadı. Elde edilen bulguların iki yönlü varyans analiziyle değerlendirilmesi sonucunda gruplar arası AKK değerleri (μ m) benzer bulundu ($p > 0,05$). (Tablo1, Grafik 1).

TARTIŞMA

Diyabetik bireylerde kemik metabolizmasında değişiklikler meydana gelmektedir.^{24,25} Diyabetik retinopati ve periferik nöropati olan bireylerde sistemik kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni ve osteoporozun geliştiği ve mevcut kaybın bu bulguları taşımayan diyabetiklerden daha belirgin olduğu rapor edilmiştir.^{25,26} Diyabetin kontrol altına

Tablo 1. Alveoler kemik kaybı (AKK), ortalama (ort), standart sapma (Ss), en küçük “minimum” (min) ve en büyük “maksimum” (maks) değerleri (μm).

AKK	Grup IA	Grup IB	Grup IIA	Grup IIB
Ort±Ss	484.1±68.7	583.6±61.6	454.8±123.4	500.5±144.4
Min-Maks	418-622	521-688	323.5-597.8	269.4-607.3

**Grafik 1.** Tek yönlü varyans analizine göre gruplar arası AKK değerleri (μm) benzer bulundu ($p>0,05$).

alınamamasıyla birlikte bozulan glisemik dengenin düzenlenmesinde yardımcı olarak antioksidanların kullanılabilmesi ileri sürülmektedir.²⁷⁻²⁹ Streptozotosinle Tip I diyabet ve ligatürle deneysel periodontitis oluşturarak 7., 15. ve 30. günlerdeki radyografik alveoler kemik kaybının değerlendirildiği bir çalışmada, periodontitis oluşturulan her iki grupta da 15 ve 30. günlerdeki AKK miktarı, 7. gündeki ölçümlere kıyasla daha fazla bulunmuştur. Ancak, glisemik kontrol olmayan “diyabetli” ve sistemik olarak sağlıklı “diyabetsiz” gruplar arasında önemli fark olmadığı rapor edilmiştir.³⁰ Bu çalışmada da benzer olarak streptozotosin ile diyabet oluşturulan ve diyabet oluşturulmayan sıçanların tamamının molar dişlerine 3/0 ipek sütür bağlanarak deneysel periodontitis oluşturulmuştur. Üç haftalık çalışma sonunda alınan kesitlerde histometrik olarak AKK değerlendirilmiş ve diyabet olan ve olmayan gruplarda

AKK ölçümleri benzer bulunmuştur. Bu çalışmalardaki artan kan glukoz düzeylerine karşın sert dokuda oluşabilecek olası yıkımların tespiti için üç haftalık ya da 30 günlük deneysel çalışma sürelerinin kısa olabileceği ve AKK’nın daha uzun sürelerde değerlendirilmesi gerektiği düşünülebilir.

Epidemiyolojik birçok çalışmada diyabetin periodontitis için risk faktörü olduğu ve periodontal doku yıkımının da diyabetin komplikasyonlarından birisi olarak düşünüldüğü belirtilmiştir.^{5,31,32} Diyabetin kontrol altına alınmaması sonucunda bozulan insülin toleransının mevcut alveoler kemik yıkımını arttırabileceği ileri sürülmektedir.^{31,33,34} Tervonen ve ark.³³ Tip I diyabeti olan bireylerde panoramik radyograflarda ölçülen AKK’nın sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, Tip II diyabet varlığında mevcut periodontal doku yıkımı ve değişen sitokin düzeyi ile birlikte AKK’nın da artış gösterdiği ve değerlerin periodontitis olmayan diyabetiklerden ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.³¹ Lappin ve ark.³⁴ diyabet ve/veya periodontitis olan bireylerdeki plazma osteokalsin düzeylerini sağlıklı gruba göre daha düşük seviyede tespit etmişlerdir. Diyabetik ve periodontitisli bireylerdeki artmış kemik yıkımının, kemik yapım belirteçlerinden olan osteokalsin düzeyindeki azalma ile açıklanabileceği belirtilmiştir. Özellikle diyabetin kontrol altına alınmasının alveoler kemik yıkımının önlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir.³¹⁻³⁵ Bu çalışmada deneysel diyabet ve periodontitis oluşturulmuş

ancak diyabetin olmayışı AKK yönünden bir fark oluşturmamıştır. Metabolik kontrolün bozulduğu kontrolsüz diyabet varlığında insülin tedavisine ek olarak Vitamin D gibi antioksidanların kullanımı gündeme gelmiş ve sistemik kemik yıkımının önlenmesinde yardımcı olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir.³⁶⁻³⁷

Antioksidanların hücre sinyalizasyonunda önemli düzenleyiciler olduğu ve kemik yıkımının önlenmesinde etkin rol üstlendiği bilinmektedir.^{38,39} Ancak, güçlü bir antioksidan olan α -tokoferol'ün sistemik kemik üzerine etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Alfa-tokoferol'ün kemik mineral yoğunluğuna⁴⁰ ve kemik osteokalsin düzeyleri⁴¹ üzerine etkisi olmadığı rapor edilirken, kemiklerde osteoklast sayılarını azalttığı,^{42,43} kalsiyum düzeyini⁴³ ve osteoblast sayılarını⁴³⁻⁴⁵ arttırarak kemik oluşumunu uyardığı ve kemik dokusunun sağlığının devam etmesinde faydalı olduğu tespit edilmiştir. Soeta ve ark.⁴⁶ tarafından yapılan çalışmada δ -tokoferol ve α -tokoferol'ün osteoblast farklılaşması üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. İlk yedi günlük dönemde α -tokoferol ve δ -tokoferol uygulamasıyla alkalin fosfataz aktivitesinin ve kalsifiye olmamış nodül sayısının azaldığı rapor edilmiştir. Ancak ondördüncü günde α -tokoferol ve δ -tokoferol uygulamasının kalsifiye nodüller üzerinde önemli bir fark oluşturmadığı ve alkalin fosfataz aktivitesinde bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. Vitamin E uygulamasının osteoblast farklılaşmasını osteoid üretiminin erken fazında etkilediği belirtilmiştir.⁴⁶

Periodontal doku yıkımında tedaviye yardımcı olarak E vitamini uygulanmasına yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır.^{21,47} Sıçanlara diyetle birlikte verilen E vitamini üç ay sonunda AKK üzerine etkili olmadığı, ancak rotasyonel strese bağlı oluşan kemik yıkımına yatkın bölgelerde E

vitamini uygulamasının koruyucu bir etki sağlayabileceği belirtilmiştir.⁴⁷ Parrish ve ark.²¹ ağızdan farklı dozlarda α -tokoferol asetat verilen sıçanlarda deneysel periodontitis oluşturmuşlar ve çalışma sonunda bu uygulamanın AKK üzerinde etkili olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada, gruplarının tamamında deneysel periodontitis oluşturulmuş ve üç hafta süresince diyabeti olan ve olmayan sıçanlara 40 mg/kg α -tokoferol verilerek alveoler kemik kaybı üzerine etkisi histometrik olarak incelenmiştir. Ancak, hiçbir çalışma grubunda α -tokoferol'ün AKK üzerine bir etkisi tespit edilmemiştir. Alveoler kemik düzeyinin histometrik ölçümünde görüntü analiz sistemi kullanılmış ve ölçümler mine-sement birleşimi ve alveoler kemik kreti arasında yapılmıştır. Ancak, literatürde diyabetik ve periodontitisli sıçanlarda yardımcı α -tokoferol tedavisinin alveoler kemik düzeyi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışma saptanamadığından elde edilen sonuçlar kıyaslanamamıştır. Bu araştırmanın sınırları içerisinde, üç haftalık α -tokoferol uygulama süresinin alveoler kemik üzerinde olası etkilerinin tespitinde yeterli olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca, ilaç dozu, çalışma metodu gibi parametrelerin de sonucu etkileyebileceği ileri sürülebilir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09202002 proje numarası ile desteklenmiştir. Doktora tez projesinden özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol. 1999; 4: 32- 37.
2. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol. 1999; 4: 7-17.

3. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 125-137.
4. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 132-158.
5. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and Periodontal disease: A case-control study. *J Periodontol.* 2005; 76: 418-425.
6. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes: A two-way street. *JADA.* 2006; 137: 26-31.
7. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets J-B, Chamontin B, Sixou M, FerriEres J, Amar J. Metabolic syndrome, insulin resistance and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 601-608.
8. Carpenter JF. Management of a patient who developed uncontrolled diabetes after implant placement: A case report. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry.* 2010; 2: 81-87.
9. Al-Mubarak S, Ciancio S, Aljada A, Awa H, Hamouda W, Ghanim H, Zambon J, Boardman TJ, Mohanty P, Ross C, Dandona P. Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 2002; 29: 295-300.
10. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002; 30: 182-192.
11. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Muramaya Y. The effect of antimicrobial Periodontal treatment on circulation tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2001; 72: 774-778.
12. O'Connell PAA, Taba M Jr, Nomizo A, Freitas MCF, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB Jr, Souza SLS, Palioto DB, Grisi MFM. Effects of Periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 2008; 79: 774-783.
13. Correa FOB, Gonçalves D, Figueredo CMS, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SRP. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 53-58.
14. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2001; 28: 306-310.
15. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *JADA.* 2003; 134: 41-48.
16. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006; 77: 1289-1303.
17. Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49: 7-30.
18. Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. *Life Sciences.* 2006; 78: 2088-2098. Ahmad NS, Khalid BAK, Luke DA, Nirwana SI. Tocotrienol offers better protection than tocopherol from free radical-induced damage of rat bone. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2005; 32: 761-770.
19. Royack GA, a, Nguyen MP, Tong DC, Poot M, Oda D. Response of human oral epithelial cells to oxidative damage and the effect of vitamin E. *Oral Oncology.* 2000; 36: 37-41.
20. Asman B, Wijkander P, Hjerpe A. Reduction of collagen degradation

- in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium. *J Clin Periodontol.* 1994; 21: 45-47.
- 21.** Parrish JH, DeMarco TJ, Bissada NF. Vitamin E and periodontitis in the rat. *Oral surg.* 1977; augst: 210-218.
- 22.** Kim JE, Shklar G. The effect of vitamin E on the healing of gingival wounds in rats. *J periodontol.* 1983; May: 305-308.
- 23.** Hatipoğlu M, Alptekin NO, Haliloğlu S. Tip I diyabet oluşturulmuş deneysel periodontitisli sıçanlarda alfa-tokoferol'un serum IL-1 β , IL-4 ve IL-6 düzeyleri üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* Cilt:21, Sayı:3, Yıl:2013, S:299-306.
- 24.** Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1506-1512.
- 25.** Pastor MMC, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Pardo S, Garcia-Cervigon A. Intensive insulin therapy and bone mineral density in Type 1 diabetes mellitus: A Prospective Study. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 455-459.
- 26.** Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22:827-831.
- 27.** Wan Nazaimoon WM, Khalid BAK. Tocotrienols-rich diet decreases advanced glycosylation endproducts in non-diabetic rats and improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats. *Malaysian J Pathol.* 2002; 24: 77-82.
- 28.** Manning PJ, Sutherland WHF, Walker RJ, Williams SM, Jong SA, Ryalls AR, Berry EA. Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subject. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2166-2171.
- 29.** Chis IC, Ungureanu MI, Marton A, Simearea R, Muresan A, Postescu I-D, Decea N. Antioxidant effects of a grape seed extract in a rat model of diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2009; 6; 200-204.
- 30.** Holzhausen M, Garcia DF, Pepato MT, Marcantonio E Jr. The influence of short-term diabetes mellitus and insulin therapy on alveolar bone loss in rats. *J Periodont Res.* 2004; 39; 188-193.
- 31.** Andersen CCP, Buschard K, Flyvbjerg A, Stoltze K, Holmstrup P. Periodontitis deteriorates metabolic control in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Periodontol.* 2006; 77: 350-356.
- 32.** Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Matsumoto S and Yamashita Y. The extent of alveolar bone loss is associated with impaired glucose tolerance in Japanese men. *J Periodontol.* 2006; 77: 392-397.
- Cohen ME, Meyer DM. Effect of dietary vitamin E supplementation and rotational stress on alveolar bone loss in rice rats. *Archs oral biol.* 1993; 38: 601-606.
- 33.** Tervonen T, Karjalainen K, Knuuttila M, Huuromonen S: Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol.* 2000; 27: 567-571.
- 34.** Lappin DF, Eapen B, Robertson D, Young J, Hodge PJ. Markers of bone destruction and formation and periodontitis in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 634-641.
- 35.** Safkan-Seppala B, Sorsa T, Tervahartiala T, Beklen A, Yrjö T. Konttinen. Collagenases in Gingival Crevicular Fluid in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 2006; 77: 189-194.

36. Hauache OM, Lazaretti-Castro M, Andreoni S, Gimeno SGA, Brandao C, Ramalho AC, Kasamatsu TS, Kunii I, Hayashi LF, Dib SA, Vieira JGH. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism: Correlation with Bone Mineral Density in a Brazilian Population with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Osteoporos Int.* 1998; 8: 204-210.
37. Zella JB, DeLuca HF. Vitamin D and autoimmune diabetes. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2003; 88: 216-222.
38. Lean JM, Julie T. Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA, Urry ZL, Chambers. TJ A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 915-923.
39. Ha H, Kwak HB, Lee SW, Jin HM, Kim HM, Kim HH, Lee ZH. Reactive oxygen species mediate RANK signaling in osteoclasts. *Experimental Cell Research.* 2004; 301: 119-127.
40. Wolf RL, Cauley JA, Pettinger M, Jackson R, Lacroix A, Leboff MS, Lewis CE, Nevitt MC, Simon JA, Stone KL, Wactawski-Wende J. Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 581-588.
41. Norazlina M, Lee PL, Lukman HI, Nazrun AS, Ima-Nirwana S. Effects of vitamin E supplementation on bone metabolism in nicotine-treated rats. *Singapore Med J.* 2007; 48: 195-199.
42. Ahmad NS, Khalid BAK, Luke DA, Nirwana SI. Tocotrienol offers better protection than tocopherol from free radical-induced damage of rat bone. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2005;32: 761-770.
43. Norazlina M, Ima-Nirwana S, Gapor MTA, Khalid BAK. Tocotrienols are needed for normal bone calcification in growing female rats. *Asia Pacific J Clin Nutr.* 2002; 11: 194-199.
44. Mehat MZ, Shuid AN, Norazlina Mohamed, Norliza Muhammad, Ima Nirwana Soelaiman. Beneficial effects of vitamin E isomer supplementation on static and dynamic bone histomorphometry parameters in normal male rats. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28: 503-509.
45. Shuid AN, Mehat Z, Mohamed N, Muhammad N, Soelaiman IN. Vitamin E exhibits bone anabolic actions in normal male rats. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28:149-156.
46. Soeta S, Higuchi M, Yoshimura I, Itoh R, nobuhiro Kimura N, Aamsaki H. Effects of vitamin E on the osteoblast differentiation. *J. vet. med. sci.* 2010; 72: 951-957.
47. Cohen ME, Meyer DM. Effect of dietary vitamin E supplementation and rotational stress on alveolar bone loss in rice rats. *Archs oral biol.* 1993; 38: 601-606.

How to cite this article: Mükerrer Hatipoğlu, Nilgün Özlem Alptekin, Mustafa Cihat Avunduk. Deneysel periodontitis oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda α -tokoferol'ün alveoler kemik kaybı üzerine etkileri. *Cumhuriyet Dent J* 2014;17(4):380-388.