

## تشخيص بعض البكتيريا المسببة لالتهاب اللثة في المصابين بالسكري النوع الثاني والتحري عن بعض المعايير الكيموحيوية والمناعية لديهم

سهلة خورشيد عباس

نجدت بهجت مهدي

\*مروة جاسم الجميلي

قسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة كركوك

\* E-mail: Marwa.jassim 1987@gmali.com

(أُستلم 2018/ 10 / 18 ؛ فُبل 2018/ 12 / 18)

### الملخص

هدف البحث الى التحري عن الأنواع البكتيرية المسببة لإلتهاب اللثة، حيث عُزلت البكتيريا الموجبة لصبغة غرام بنسبة (89%) أكثر من البكتيريا السالبة لصبغة غرام وواقع 60 عزلة من بكتيريا *Streptococcus viridans* و 5 عزلات من بكتيريا *Escherichia coli*. شملت المعايير الكيموحيوية قياس تركيز سكر الكلوكوز، تقدير مرتسم الدهون، أظهرت نتائج الإختبارات الكيموحيوية ارتفاعاً معنوياً في تركيز الكولسترول الكلي تحت مستوى معنوية ( $P \leq 0.05$ ) لدى مجموعة التهاب اللثة والسكري، و كذلك الحال في البروتينات الدهنية واطئة الكثافة أظهرت ارتفاعاً معنوياً لدى مجموعة التهاب اللثة والسكري و تحت مستوى معنوية ( $P \leq 0.033$ )، أما البروتينات الدهنية عالية الكثافة فقد اظهرت انخفاضاً معنوياً لدى مجموعة التهاب اللثة و السكري مقارنة مع مجموعة السيطرة وعند مستوى معنوية ( $P \leq 0.018$ )، اما فيما يخص المعايير المناعية فقد اظهرت النتائج انخفاض معنوي في تركيز الانترلوكين IL-10 لدى مجموعة التهاب اللثة والسكري وعند مستوى معنوية ( $P \leq 0.05$ )، اما تركيز TNF- $\alpha$  فقد ارتفع لدى مجموعة التهاب اللثة والسكري وعند مستوى معنوية ( $P \leq 0.05$ ).

الكلمات الدالة: التهاب اللثة، السكري، المعايير الكيموحيوية، الحركيات الخلوية، IL-10، TNF- $\alpha$ .

## Diagnosis of some Bacteria Causing Gingivitis in People with Type 2 Diabetes and Investigating some of Their Biochemical and Immunological Parameters

Marwa J. Aljumaily

Najdat B. Mehdi

Sahla KH. Abbas

Department of Biology /College of Science / University of Kirkuk

### ABSTRACT

The research aimed to isolate and identify the types of bacteria which cause gingivitis. Gram positive bacteria were isolated by 89% more than gram-negative bacteria, 60 isolates were *Streptococcus viridans* and 5 isolates were *Escherichia coli*. The biochemical study showed a significant increase in concentration of total cholesterol ( $P \leq 0.05$ ) in the gingivitis and diabetes groups, as well as in very low density lipoproteins showed a significant increase in gingivitis and diabetes group ( $P \leq 0.033$ ), High-density lipoproteins showed a significant decrease in the group of gingivitis and diabetes compared to the control group at a significant level ( $P \leq 0.018$ ). In the immunological parameters, the results showed a significant decrease in the concentration of IL-10 in the group gingivitis and diabetes ( $P \leq 0.05$ ). The concentration of TNF- $\alpha$  increased in gingivitis and diabetes at a significant level ( $P \leq 0.05$ ).

**Keywords:** gingivitis, diabetes, biochemical parameters, cytokines , IL-10, TNF- $\alpha$ .

### المقدمة

إن أمراض تسوس الأسنان وأمراض اللثة تعد من المشاكل الرئيسية الأكثر أهمية في الصحة العامة، حيث يحتوي التجويف الفموي على العديد من الأسطح المختلفة التي استعمرتها بدائيات النواة، والتي تم تحديدها بأكثر من 700 نوع (MacDonald, 2015)، التهاب اللثة Gingivitis هو مرض التهابي مزمن، يحدث فيه خلل في التوازن بين تفاعلات المضيف والميكروبات وهذا هو المفتاح لبداية ظهور المرض وتطوره (Alvarez et al., 2018). إن من أكثر الأنواع البكتيرية المسببة لإلتهاب اللثة وتخر الأسنان هي البكتيريا المسبحية *Streptococcus sp.* (فزاز، 2013)، ومن أكثر هذه الأنواع المسؤولة عن التهاب اللثة هي المسبقيات الفموية (VGS) Viridans group Streptococci ، فيما ذكر (Al-Abdul and Hussein, 2017) بأن بكتيريا *Staphylococci* هي المهيمنة في الإلتهابات اللثوية.

داء السكري هو واحد من أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً حيث تم تعريفه على أنه مجموعة من أمراض التمثيل الغذائي والتي تتميز بارتفاع السكر في الدم الناتج عن عيوب في إفراز الأنسولين أو عمل الأنسولين أو كليهما، فرط سكر الدم Hyperglycemia يؤدي إلى انتشار ضرر متعدد الأنظمة ومن ضمنها يؤثر على الأنسجة الفموية (Cicmil et al., 2018)، في حالات مرضى داء السكري، غالباً ما تتغير وظائف الخلايا المناعية، بما في ذلك الخلايا العدلة neutrophils، والوحيدات Monocyte، والبلعم الكبير macrophages، الانجذاب الكيميائي والبلعمة، مما يعوق الدفاع الكافي ضد البكتيريا في الجيب اللثوي وزيادة كبيرة في تدمير الغشاء اللثوي في مرضى السكري، على الرغم من انخفاض في كفاءة وظيفة العدلات، إلا إنه قد يكون هناك استجابة فائقة لخط خلية الوحيدات/البلعمية عند مواجهة أي مستضدات بكتيرية و كنتيجة لذلك يتم زيادة إنتاج الحركيات الخلوية البادئة للإلتهابات. في مرضى السكري، هناك إنتاج مستويات عالية من عامل نخر الورم (TNF- $\alpha$ ) (Kripal, 2017)، حيث تؤدي الحركيات الخلوية Cytokines دوراً مهماً في تحطيم/تصليح الأنسجة (Zhang et al., 2017). ينتج التهاب اللثة المزمن من عدة عوامل منها معقد التفاعل بين الميكروبات المسببة للأمراض، والاستجابات المناعية للمضيف، والعوامل الجينية والبيئية (Satpathy et al., 2015; Banjar and Alshammari, 2014)، لذلك هدفت الدراسة الحالية على إختبار بعض المعايير الكيموحيوية والمناعية لدى المصابين بالتهاب اللثة فقط Gingivitis ومقارنتها مع المصابين بالتهاب اللثة لدى مرضى السكري النوع الثاني.

### المواد وطرائق العمل

#### 1- جمع العينات و التشخيص المختبري

تم جمع 100 مسحة من لثة مرضى مقسمين الى مجموعتين ومن كلا الجنسين، الأولى مجموعة المرضى المصابين بإلتهاب اللثة فقط و الثانية مجموعة المرضى المصابين بإلتهاب اللثة مع السكري. حيث تم جمع العينات من المراجعين لمركز الأسنان والمراجعين للعيادات التخصصية في محافظة كركوك بمعدل (50) مريضاً من المجموعة الأولى، و (50) مريضاً من المجموعة الثانية، و (15) عينة للسيطرة للفترة من الأول أيلول 2017 الى الثلاثون من كانون الثاني 2018، وشملت الإصابة كلا الجنسين و بأعمار (20-79) سنة. أخذت العينات بواسطة ماسحة قطنية معقمة Swab الحاوية على وسط ناقل Transport media swab من منطقة اللثة المصابة لضمان حيوية العزلة، ثم نقلت العينات الى مختبر كلية العلوم خلال مدة لا تتجاوز الساعتين لغرض الزرع والتلقيح والتشخيص، وإجراء بعض الفحوصات الكيموحيوية في مختبر الصحة العامة في كركوك. زُرعت العينات بعد وصولها الى المختبر مباشرةً على وسط آكار الدم، آكار الماكونكي و آكار المانيتول. تم زرع وتشخيص

العينات حسب طرائق العمل التقليدية والمذكورة في (Forbes et al., 2007; Collee et al., 1996) (Yadav, 2016؛ Tille, 2014).

## 2- المعايير الكيموحيوية و المعايير المناعية

تم تقدير تراكيز الكلوكوز في مصل الدم إنزيمياً، وذلك باستخدام العدة الخاصة بشركة Cromatest الإسبانية تم تقدير تركيز الكوليسترول الكلي والكليسيريدات الثلاثية و تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة للكوليسترول في مصل الدم باستخدام عدة (kit) الخاصة بكل فحص والمجهزة من قبل شركة (AGAPPE) السويسرية. تم استخدام تقنية الإمتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) لتحديد مستوى الحركيات الخلوية IL-10، TNF- $\alpha$  في المصل، باستخدام ELISA Kits (KOMABIOTECH, Germany)، و حسب التعليمات المثبتة في دليل الشركة المنتجة.

## 3- التحليل الإحصائي

أجريت التحليلات الإحصائية باستعمال البرنامج الإحصائي الجاهز (SPSS) Statistical Package for Social Science) بالاعتماد على طريقة One-way ANOVA وبمستوى احتمالية  $P \leq 0.05$  لاستخراج الفروقات المعنوية.

## النتائج والمناقشة

تم تشخيص 108 عزلة بكتيرية من العينات قيد الدراسة حيث عزلت 94 عزلة بكتيرية موجبة لصبغة غرام بواقع 55 عزلة من مجموعة التهاب اللثة والسكري و39 عزلة بكتيرية من التهاب اللثة فقط، تتضمن أجناس *Streptococcus sp.* و *Staphylococcus sp.* و *Enterococcus sp.*، كما تم تشخيص 14 عزلة بكتيرية سالبة لصبغة غرام و بواقع 10 عزلات من مجموعة التهاب اللثة والسكري و 4 عزلات من مجموعة التهاب اللثة فقط كما مبين بـ (الجدول 1). بينت النتائج إن جنس *Streptococci* هي أكثر الأجناس المعزولة والمسببة لالتهاب اللثة، حيث تكون شائعة وتؤدي دوراً مهماً في تنخر الأسنان وبعض التهابات الفم حيث تُسمى بالأنواع المولدة للنخر، تتفق هذه النتائج مع ما توصل إليه (فزاع، 2013) و (هادي وآخرون، 2012)، وهذا يتناقض مع ما توصل إليه كل من (Al-Abdul and Hussein, 2017; Jalal et al., 2017) على أن بكتيريا *Staphylococcus* هي الأكثر شيوعاً في التهاب اللثة، بالإضافة إلى إن جنس *Streptococci* من الأجناس التي تُهيئ إحداهن أمراض إنتهازية Opportunistic infection من قبل المجاميع الأخرى من جنس *Streptococci* التي تكون موجودة على الأنف والجلد والقناة الهضمية (Whary et al., 2015; Bendough et al., 2006)، كما أنها السبب الرئيسي لعدوى المستشفيات الحادة (Hetem et al., 2017)، ويرجع سبب هذا الانتشار في غير موطنها إلى امتلاكها آليات مقاومة سريعة، سهولة الانتشار والتمثلة بالبلازميدات من خلال عملية الإقتران والتحول، بالإضافة إلى امتلاكها مستضدات سطحية وأنزيمات محللة والتي تساعدها على اختراق أنسجة الجسم المختلفة كذلك الحال في البكتيريا العنقودية (Von et al., 2016). أما البكتيريا السالبة لصبغة غرام كانت أقل نسبةً مقارنة مع البكتيريا الموجبة لصبغة غرام وحسب ما أكدته دراسات عديدة بأن معظم البكتيريا السالبة لصبغة غرام يكون مصدرها التهاب الجهاز التنفسي أو القناة المعوية المعوية وهذا يتفق مع كل من (فزاع، 2013؛ Huffnagle et al., 2017).

## الجدول 1: الأنواع البكتيرية المعزولة من التهاب اللثة

ت	الأنواع البكتيرية المعزولة	التهاب اللثة + السكري	التهاب اللثة
	البكتيريا الموجبة لصبغة غرام	عدد العزلات	عدد العزلات
1	<i>Streptococcus mutans</i>	20	15
2	<i>Streptococcus salivarius</i>	5	3
3	<i>Streptococcus anginosus</i>	10	7
4	<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	2
5	<i>Enterococcus faecalis</i>	5	3
6	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5
7	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	4
	البكتيريا السالبة لصبغة غرام	عدد العزلات	عدد العزلات
1	<i>Proteus merabilis</i>	4	2
2	<i>Escherichia coli</i>	4	1
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1
	المجموع	65	43

أما بالنسبة لنتائج الفحوصات الكيموحيوية نسبة الكلوكوز في الدم فقد أظهرت ارتفاعاً معنوياً في مستوى معدل الكلوكوز، تتفق نتائج هذه الدراسة مع الدراسات السابقة (Janak, 2016 ; Solis et al., 2014)، حيث تبين من خلال هذه الدراسات إن سبب زيادة تركيز الكلوكوز في الدم يرجع إلى زيادة مقاومة مستقبلات الخلايا المُستجيبة للأنسولين، وهذا يؤدي إلى ضعف قابلية الأنسولين في حمل الكلوكوز إلى داخل الخلايا مما يؤدي إلى تراكم الكلوكوز في الدم. كما كان هناك فروق معنوية في مستوى معدل الكولسترول الكلي لدى مرضى السكري المصابين بالتهاب اللثة وهذا مطابق لما جاء به (Billah et al., 2018) إن سبب هذه الزيادة كان خلافاً في جين مستقبلات LDL-C، وهذا الخلل يؤدي إلى عدم قدرة مرضى السكري على تصفية LDL-C من مجرى الدم وهذا يتسبب بزيادة الكوليسترول في الدم (Willnow et al., 2007)، أما مستوى الكليسيريدات الثلاثية فقد أظهرت النتائج زيادة عددية في مستوى الكليسيريدات الثلاثية T.G في مجموعة مرضى السكري المصابين بالتهاب اللثة مقارنة مع مجموعة المرضى المصابين بالتهاب اللثة فقط و مجموعة السيطرة (Khursheed et al., 2011) حين لاحظوا ارتفاع نسبة تركيز T.G. عند مرضى السكري، بينما كانت هناك فروق معنوية إذ أظهرت النتائج انخفاضاً عالي المعنوية (إحتمالية= 0.018) في مستوى HDL في مرضى السكري و المصابين بالتهاب اللثة عن تركيزه في مجموعة المرضى المصابين بالتهاب اللثة فقط ، لكن ارتفعت نسبة البروتين لدى مجموعة الأصحاء كما جاء في دراسة سابقة أجراها (Billah et al., 2018) إن هذا الانخفاض أعزى إلى تغيرات في وظائف الكبد، مما سبب تثبيط في إنتاج Apo-A<sub>1</sub> (بروتين رئيسي يدخل في تركيب HDL-C)، وبالتالي يقل تركيز HDL-C (والذي يؤدي دوراً مهماً في نقل الكولسترول من مختلف خلايا الجسم إلى الكبد) في مرضى السكري وهذا يسبب خطراً للإصابة بتصلب الشرايين. والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة لم تسجل فروقاً معنوية بحسب النتائج المذكورة. إن التغيرات التي حصلت في كمية البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً أظهرت ارتفاعاً معنوياً و تحت مستوى إحتمالية (P ≤ 0.033) في مستوى VLDL-C لدى مرضى السكري و المصابين بالتهاب اللثة اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل إليه الباحثون (Rajol and Ahire, 2016) حيث فسّر سبب ذلك إلى كون VLDL أكثر أنواع الدهون الحاوية على كميات كبيرة من الكليسيريدات الثلاثية، يقوم انزيم اللايبوبروتين لايباز (LPL) المتواجد في العضلات و بطانة أوعية الأنسجة الدهنية بتحليل الكليسيريدات الثلاثية في VLDL، وتكون نواتج هذا التحلل أحماض دهنية و التي تؤخذ من قبل الأنسجة الجسمية، ويتم تأكسدها هناك لغرض الحصول على الطاقة، أو تخزين بشكل الكليسيريدات الثلاثية (Mittendorfer, 2005).

## الجدول 2: المعايير الكيموحيوية لدى المجاميع المدروسة

المعدل + الخطأ القياسي						المجموعة المدروسة
VLDL mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	T.G. mg/dl	T.C mg/dl	GLUCOSE mg/dl	
0.352±0.688 <sup>b</sup>	0.533±1.513 <sup>a</sup>	0.1598±0.9375 <sup>b</sup>	0.823±1.550 <sup>a</sup>	0.719±3.22 <sup>b</sup>	17.08±103.47 <sub>b</sub>	التهاب اللثة
0.586±1.050 <sup>a</sup>	1.620±2.300 <sup>a</sup>	0.1982±0.7750 <sup>c</sup>	2.253±2.362 <sup>a</sup>	3.79±5.35 <sup>a</sup>	104.2±216.9 <sup>a</sup>	التهاب اللثة + السكري
0.1996±0.6625 <sup>b</sup>	0.912±1.950 <sup>a</sup>	0.2357±1.0875 <sup>a</sup>	0.450±1.263 <sup>a</sup>	0.761±3.213 <sup>b</sup>	9.95±101.25 <sup>b</sup>	السيطرة

\* تشير الأحرف المتشابهة الى عدم وجود فروقات معنوية

انخفض معدل الأنترليوكين-10 لدى مرضى السكري المصابين بالتهاب اللثة بينما ارتفع معدل مستوى TNF- $\alpha$  لديهم مقارنة مع مجموعة التهاب اللثة فقط والسيطرة جاءت هذه النتائج مطابقة لما توصل اليه (Norppa, 2012). ارتبط مرض التهاب اللثة مع زيادة العلامات الإلتهابية الجهازية مثل الحركيات الخلوية، والتي تؤدي دوراً مهماً في حدوث و تطور المرض، من خلال تحديد قوة وطبيعة ومدة الاستجابة المناعية (Marques et al., 2016)، تؤدي الحركيات الخلوية أدواراً رئيسة في تدمير وإصلاح الأنسجة (Zhang et al., 2017)، IL-10 تعتبر من الحركيات الخلوية المضادة للإلتهاب لقدرتها على تثبيط إنتاج الحركيات الخلوية البادئة للإلتهاب مثل TNF- $\alpha$  و IL-8 و IL-6 و IL-1 (Grover et al., 2016)، الحركي الخلوي-10 من الحركيات الخلوية المضاد للالتهابات متعددة الوظائف له وظائف تنظيمية في التهاب اللثة (Gümüş et al., 2014) يحد من الاستجابة المناعية المفرطة، تدمير الأنسجة وارتشاف العظام لدى المصابين بالتهاب اللثة، عن طريق تثبيط إنتاج الحركيات الخلوية البادئة للالتهابات (Luo et al., 2013)، TNF- $\alpha$  هو حركي خلوي بادئ للالتهابات غالباً ما يتم التعبير عنه عند حدوث التهاب اللثة و يكون مسؤولاً عن ارتشاف العظم السنخي (Kumari et al., 2011; Stashenko et al., 2011)، وقد تبين أن (TNF- $\alpha$ ) يسبب موت الخلايا المبرمج في الخلايا الظهارية اللثوية (GECs) gingival epithelial cells (Li et al., 2017).

## الجدول 3: المعايير المناعية لدى المجاميع المدروسة

المعدل + الخطأ لقياسي		المجاميع المدروسة
TNF- $\alpha$ pg/ml	IL-10 pg/ml	
6.03±63.76 <sup>b</sup>	9.1±141 <sup>a</sup>	التهاب اللثة
8.70±62.21 <sup>a</sup>	11 122.11 <sup>b</sup> ±	التهاب اللثة + السكري
2.31±45.63 <sup>c</sup>	9.91±144 <sup>a</sup>	السيطرة

• تشير الأحرف المتشابهة الى عدم وجود فروقات معنوية

## المصادر العربية

فزاع، سعاد عبد (2013). تأثير المستخلص المائي لإزهار القرنفل على بعض العزلات البكتيرية المسببة لالتهاب اللثة. مجلة علوم الحياة الكوفة. 5(1), 9-1 .  
هادي، عدي متعب، مهران، عدنان؛ رزاق، زهير صادق (2012). دراسة بكتريولوجية لعزل وتشخيص البكتيريا المسببة لتسوس الأسنان وبعض التهابات اللثة والفم. مجلة جامعة بابل. 20(4), 1310-1303.

المصادر الأجنبية

- Al-Abdul, A.A.; Hussein, I.K. (2017). Isolation and identification of bacteria from diabetic and non-diabetic patients with periodontitis. *Donnish J. Microbiol. and Biotechnol. Research*. **4**(2), 004-009.
- Alvarez, C.; Rojas, C.; Rojas, L.; Cafferata, E.A.; Monasterio, G.; Vernal, R. (2018). Regulatory T lymphocytes in periodontitis: a translational view. *Mediators of Inflammation*. **2018**, 7806912, (10).
- Banjar, W.; Alshammari M.H. (2014). Genetic factors in pathogenesis of chronic periodontitis. *J. Taibah University for Sci.*, **9**, 245-247.
- Bendouah, Z.; Barbeau, J.; Hamad, W.A.; Desrosiers, M. (2006). Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, **134**(6), 991-996.
- Billah, M.M.; Rana, S.M.; Akter, N.; Hossain, M.S. (2018). Analysis of serum electrolyte and lipid profile in young Bangladeshi female with Type II Diabetes. *Cogent Biol.*, **4**(1), 1431474.
- Cicmil, S.; Mladenović, I.; Krunić, J.; Ivanović, D.; Stojanović, N. (2018). Oral alterations in diabetes mellitus. *Balkan J. Dental Medicine*. **22**(1), 7-14.
- Collee, J.G.; Fraser, A.G.; Marmion, B.P.; Simmons, A. (1996). "Mackie McCartney Practical Medical Microbiology". 14<sup>th</sup> ed., Longman Singapore Publishers Ltd., Singapore.
- Forbes, B.A.; Sahm, D.F.; Weissfeld, A.S. (2007). "Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology". 12<sup>th</sup> ed. Mosby. Inc. St. Louis. USA. pp.166-167.
- Grover, H.S.; Kapoor, S.; Singh, A. (2016). Effect of topical simvastatin (1.2 mg) on gingival crevicular fluid interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 levels in chronic periodontitis—A clinicobiochemical study. *J. Oral Biology and Craniofacial Research*. **6**(2), 85-92.
- Gümüş, P.; Nizam, N.; Lappin, D.F.; Buduneli, N. (2014). Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with periodontitis. *J. Periodontol.*, **85**(2), 270-280.
- Hetem, D.J.; Rooijackers, S.H.; Ekkelenkamp, M.B. (2017). "Staphylococci and Micrococcus in Infectious Diseases". 4<sup>th</sup> ed. pp.1509-1522.
- Huffnagle, G.B.; Dickson, R.P.; Lukacs, N.W. (2017). The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunology*, **10**(2), 299.
- Jalal, R.; Lateef, B.; Ibrahim, V. (2017). Isolation and identification some of microbial causes for dental caries. *Tikrit J. Pure Sci.*, **22**(9), 26-29.
- Janak, K. (2016). Diabetes mellitus a complex and heterogeneous disease and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. **31**, 206–213.
- Khursheed, M.; Devrajani, B.R.; Shah, S.Z.A.; Devrajani, T.; Das, T.; Raza, S. (2011). Lipid profile of patients with diabetes mellitus (a multidisciplinary study). *World Applied Sci. J.*, **12**(9), 1382-1384.
- Kripal, K. (2017). Diabetes mellitus as a risk factor for periodontitis. *EC Dental Sci.*, **1**, S2.
- Kumari, M.; Naik, S.B.; Shanbhag, N.; Pradeep, A.R. (2011). Diabetes and periodontitis: a casual link or a two way street. *Archives Oral Sci. and Research*. **1**(4), 221-227.
- Li, S.; Song, Z.; Dong, J.; Shu, R. (2017). Micro RNA-142 is unregulated by tumor necrosis factor- $\alpha$  and triggers apoptosis in human gingival epithelial cells by repressing BACH2 expression. *American J. Translational Research*, **9**(1), 175-183.
- Luo, Y.; Gong, Y.; Yu, Y. (2013). Interleukin-10 gene promoter polymorphisms are associated with cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *Archives Oral Biology*, **58**(9), 1199-1207.

- MacDonald, K. W. (2015). The role of streptococcus salivarius as a modulator of homeostasis in the oral cavity. *Electronic Thesis and Dissertation Repository, The University of Western Ontario*. 2816.
- Marques, C.P.; Victor, E.C.; Franco, M.M.; Fernandes, J.M.; Maor, Y. (2016). Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. *Cytokine*, **85**, 165-170.
- Mittendorfer, B. (2005). Sexual dimorphism in human lipid metabolism. *The J. Nutrition*, **135**(4), 681-686.
- Norppa, A. (2012). Association between periodontal and systemic inflammation. A Study of Pro- and Anti-Inflammatory Mediators. Academic dissertation to be presented with the assent of the Doctoral Training Committee of Health and Biosciences of the University of Oulu for public defense in Auditorium F202 of the Department of Pharmacology and Toxicology.
- Rajole, M.; Ahire, S. (2016). Study of lipid profile in patients with diabetes mellitus. *J. Cont. Med. A Dent.*, **4** (1), 27-30.
- Satpathy, A.; Ravindra, S.; Thakur, S.; Kulkarni, S.; Porwal, A.; Panda, S. (2015). Serum interleukin-1 $\beta$  in subjects with abdominal obesity and periodontitis. *Obesity Research and Clin. Practice*, **9**(5), 513-521.
- Solis-Herrera, C.; Triplitt, C.L.; Lynch, J.L. (2014). Nephropathy in youth and young adults with type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*, **14**(2), 456-473.
- Stashenko, P.; Van Dyke, T.; Tully, P.; Kent, Jr.R.; Sonis, S. (2011) Inflammation and genetic risk indicators for early periodontitis in adults. *J. Periodontol.*, **82**(4), 588-596.
- Tille, P.M. (2014). "Bloodstream Infections. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology". 13<sup>th</sup> ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, pp. 865-72.
- Von Wintersdorff, C.J.; Penders, J.; van Niekerk, J.M.; Mills, N.D.; Majumder, S.; van Alphen, L. B.; Wolffs, P.F. (2016). Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in Microbiol.*, **7**, 173-187.
- Whary, M.T.; Baumgarth, N.; Fox, J.G.; Barthold, S.W. (2015). Biology and diseases of mice. In *Laboratory Animal Medicine (Third Edition)*, 143-149.
- Willnow, T.E.; Hammes, A.; Eaton, S. (2007). Lipoproteins and their receptors in embryonic development: more than cholesterol clearance. *Development*, **134**(18), 3239-3249.
- Yadav, K. (2016). Dental Caries: Bacterial profile of Dental caries. *Lambert Academic Publishing, Omni Scriptum GmbH and Co. KG, Germany*, 120.
- Zhang, F.; Si, M.; Wang, H.; Mekhemar, M.K.; Dörfer, C.E.; El-Sayed, K.M. (2017). IL-1/TNF- $\alpha$  Inflammatory and anti-inflammatory synchronization affects gingival stem/progenitor cells' regenerative attributes. *Stem Cells International*. **2017**, 9.