

방사선조사가 당뇨 백서의 치수조직에 미치는 영향

경희대학교 치과대학 구강악안면방사선학교실
강호덕 · 황의환 · 이상래

Effect of irradiation on the dental pulp tissues in streptozotocin-induced diabetic rats

Ho-Duk Kang, Eui-Hwan Hwang, Sang-Rae Lee

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, College of Dentistry, Kyung Hee University

ABSTRACT

Purpose : To observe the histopathological changes in the pulp tissues of mandibular molars in streptozotocin-induced diabetic rats after irradiation.

Materials and Methods : The male Sprague-Dawley rats weighing approximately 250 gm were divided into four groups: control, diabetes, irradiation, and diabetes-irradiation groups. Diabetes mellitus was induced in the rats by injecting streptozotocin. Rats in control and irradiation groups were injected with citrate buffer only. After 5 days, the head and neck region of the rats in irradiation and diabetes-irradiation groups were irradiated with a single absorbed dose of 10 Gy. All the rats were sacrificed at 3, 7, 14, 21, and 28 days after irradiation. The specimen including the mandibular molars were sectioned and observed using a histopathological method.

Results : In the diabetes group, capillary dilatation was observed. However, there was no obvious morphologic alteration of the odontoblasts. In the irradiation group, generalized necrosis of the dental pulp tissues was observed. Vacuolation of the odontoblasts and dilatation of the capillaries were noted in the early experimental phases. In the diabetes-irradiation group, generalized degeneration of the dental pulp tissues was observed. Vacuolation of the dental pulp cells and the odontoblasts was noted in the late experimental phases.

Conclusion : This experiment suggests that dilatation of the capillaries in the dental pulp tissues is induced by diabetic state, and generalized degeneration of the dental pulp tissues is induced by irradiation of the diabetic group.

(*Korean J Oral Maxillofac Radiol* 2005; 35 : 9-14)

KEY WORDS : Irradiation; Diabetes Mellitus; Dental Pulp; Tooth

서 론

방사선치료는 악성 종양의 주요 치료술식 중의 하나로 서, 두경부 악성 종양의 방사선치료 시에는 종양조직 뿐만 아니라 구강점막, 타액선, 악골, 치아 등 종양 인접조직에도 영향을 미쳐 점막염, 구강건조증, 발치창의 치유 장애, 방사선치아우식증, 방사선골괴사, 방사선골수염 등과 같은 다양한 합병증들이 유발된다.^{1,2} 이러한 일련의 합병증들은 결과적으로 환자의 삶의 질을 극도로 저하시키므로 두경부

악성 종양의 방사선치료 시에는 방사선에 의한 구강조직의 손상을 최소화 시키는 것이 바람직하다. 따라서 방사선이 구강조직에 미치는 영향은 임상적으로 매우 중요한 관심의 대상이 되어왔다. Niebel과 Neenan³은 방사선골괴사의 임상증례에 대하여, Bond 등⁴은 방사선에 의한 골형성 장애에 대하여, Stern 등⁵은 방사선이 타액선에 미치는 영향에 대하여 각각 연구보고하였다. 특히, 방사선이 치수조직에 미치는 영향에 대해서는, Leist⁶에 의해 방사선에 의한 치수의 위축과 괴사가 보고된 이래, Burstone과 Levy⁷는 상아모세포의 변성과 상아질의 형성 장애가, Dale⁸은 법랑질과 상아질의 형성 지연이, Medak 등⁹은 상아모세포의 영구적인 손상이 유발됨을 보고한 바 있다. 그러나 이러한 연구들은 발육 중인 치아의 치수조직에 대한 것으로서 형성이 완료된 치아의 치수조직에 대한 방사선의 영향

접수일 : 2005년 1월 6일; 심사일 : 2005년 1월 7일; 채택일 : 2005년 2월 1일
Correspondence to : Prof. Sang-Rae Lee
Department of Oral and Maxillofacial Radiology, College of Dentistry, Kyung Hee University 1 Hoigi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea
Tel) 82-2-958-9404, Fax) 82-2-965-1256, E-mail) sangrae@khu.ac.kr

에 대해서는, Gowgiel¹⁰이 방사선에 의한 상아모세포의 위축을 보고한 반면, Frank 등¹¹은 방사선조사 시에 상아모세포층에서는 뚜렷한 변화가 관찰되지 않는다고 하였다. 따라서 형성이 완료된 치아의 치수조직에 대한 방사선의 영향에 대해서는 현재까지 상반된 연구보고들이 있어 이에 대한 일치된 견해들은 없다. 그러나 Kimeldorf 등¹²은 발육 초기의 치아는 방사선에 민감하게 반응하지만, 세포가 성숙됨에 따라 방사선에 의한 세포 손상을 유발하기 위해서는 많은 선량이 요구된다고 하였고, Colby 등¹³은 형성이 완료된 치아는 일반적으로 방사선에 의해 영향을 받지 않으나, 점차 온도 변화와 타진검사에 민감한 반응을 보이며, 치수의 변성이 유발된다고 보고한 바 있다.

한편 당뇨병은 인슐린의 분비 장애나 인슐린에 대한 저항성이 원인이 되어 특징적으로 고혈당과 당뇨가 나타나는 탄수화물 및 지질의 대사장애 질환으로서,¹⁴ 최근에는 바이러스의 감염에 의해서도 발병되는 것으로 보고되고 있다.¹⁵ 당뇨병 시에는 고혈당으로 인해 세포사와 세포자사가 촉진되고,¹⁶ 모든 혈관에 죽종성 침착물의 축적에 의한 순환장애가 야기되는데, 특히 모세혈관에서는 기저막의 비후로 인해 백혈구주화성이 낮아지고, 이로 인해 다형핵백혈구의 포식능력이 감소됨으로써 다양한 합병증이 유발된다.^{17,18} 당뇨병과 관련된 전신적인 합병증으로는 망막병증, 신장병증, 신경병증, 미세혈관계질환, 창상의 치유장애 및 감염에 대한 저항력 감소 등이 있으며, 구강영역에서는 이하선 증대와 타액분비 감소로 인한 구강건조증, 신경병증으로 인한 미각이상, 타액 및 치은열구 내 포도당 증가에 따른 구강미생물총의 증가로 인한 치아우식증 및 치주염의 증가, 신장병증에 따른 골무기질 함량의 감소로 인한 치조골의 흡수 및 치근단 병소의 치유장애가 나타나고, 특히 치수에서는 미세혈관계 장애에 따른 다형핵백혈구의 기능 저하로 인해 치수의 감염이나 괴사 및 치수의 회복능 감소가 나타나는 것으로 보고되고 있다.^{19,21}

이와 같이 당뇨병이나 두경부의 방사선치료 시에는 이의 합병증으로 치아우식증의 발현율이 증가되며, 이들 요인에 의한 치수의 형태적, 기능적 장애로 인해 치근단 병소가 유발될 수 있는데, 최근 두경부 악성 종양의 방사선치료 빈도가 점증되고 있을 뿐만 아니라, 이의 치료 효과도 높아져서 방사선치료 후 치아의 보존치료나 근관치료가 필요한 환자의 수도 증가되고 있다. 따라서 당뇨병 환자들의 방사선치료 후 성공적인 치과치료를 수행하기 위해서는 당뇨병 및 방사선에 의한 치수조직의 변화를 숙지하는 것은 치과임상에서 의의가 크다고 생각된다.

따라서 본 연구에서는 streptozotocin (STZ)을 이용하여 실험적으로 당뇨병을 유발시킨 백서의 두경부에 10 Gy의 방사선을 1회 조사한 다음, 일정시간 경과 후의 치수조직의 변화를 병리조직학적으로 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

동일한 조건 하에 사육된 체중 250 gm 내외의 Sprague-Dawley계 웅성 백서 32마리를 실험동물로 채택하였으며, 이들을 실험목적에 따라 정상대조군, 당뇨유발군, 방사선조사군 및 당뇨유발-방사선조사군으로 각각 나누었다.

2. 실험방법

1) 당뇨 유발

실험에 사용된 당뇨 유발물질은 STZ (Sigma Chemical Co., U.S.A.)로서, 이를 구연산 완충용액으로 희석하여 pH 4.5의 STZ로 조제한 다음, 45 mg/kg의 용량으로 당뇨유발군과 당뇨유발-방사선조사군 백서의 꼬리정맥에 주사하였고, 정상대조군과 방사선조사군에는 동량의 생리식염수를 주사하였다. 또한 당뇨 유발을 확인하기 위하여 STZ 주사 후 매일 정시에 채혈하여, 이를 혈당측정용 테이프 (ONE TOUCH Code: 7, Johnson & Johnson Co., U.S.A.)와 혈당측정기기 (ONE TOUCH II, Johnson & Johnson Co., U.S.A.)를 이용하여 혈당을 측정하였다. 정상대조군과 방사선조사군에서는 평균 혈당치가 125 mg/100 ml이었으나, 당뇨유발군과 당뇨유발-방사선조사군에서는 STZ 주사 5일 후에 평균 혈당치가 320 mg/100 ml로 당뇨가 유발되었으며, 이후에도 실험 전 기간에 걸쳐 당뇨상태가 지속되는 것을 확인하였다.

2) 방사선조사

방사선조사군과 당뇨유발-방사선조사군에 실험동물용 마취제인 Zoletil (Vibrac Laboratories, France)을 0.02 ml/100 gm의 용량으로 근육 주사하여 전신마취시킨 후, 특별히 고안된 방사선조사대에 두정부와 사지를 고정시키고, Co-60 심부치료기 (Theratron 780, Atomic Energy of Canada Ltd., Canada)를 이용하여 방사선원과 피부간 거리 70 cm, 선량률 48.24 cGy/min으로 10 Gy의 흡수선량이 되도록 두정부에 1회 조사하였다.

3) 실험동물의 희생 및 관찰

당뇨를 유발시켜 방사선을 조사한 후 3일, 7일, 14일, 21일, 28일에 각 군의 실험동물을 관류고정하여 희생시킨 다음, 하악골을 적출하였다. 절취된 하악골을 10% 중성 formalin용액에 충분히 고정된 후, Calci-clean Rapid (National Diagnostic Co., U.S.A.)로 탈회시켜 통법에 따라 paraffin 포매하고, 6-8 µm 두께의 연속절편을 만들어 hematoxylineosin 이중 염색을 시행하여 치수조직의 변화를 광학현미경으로 관찰하였다.

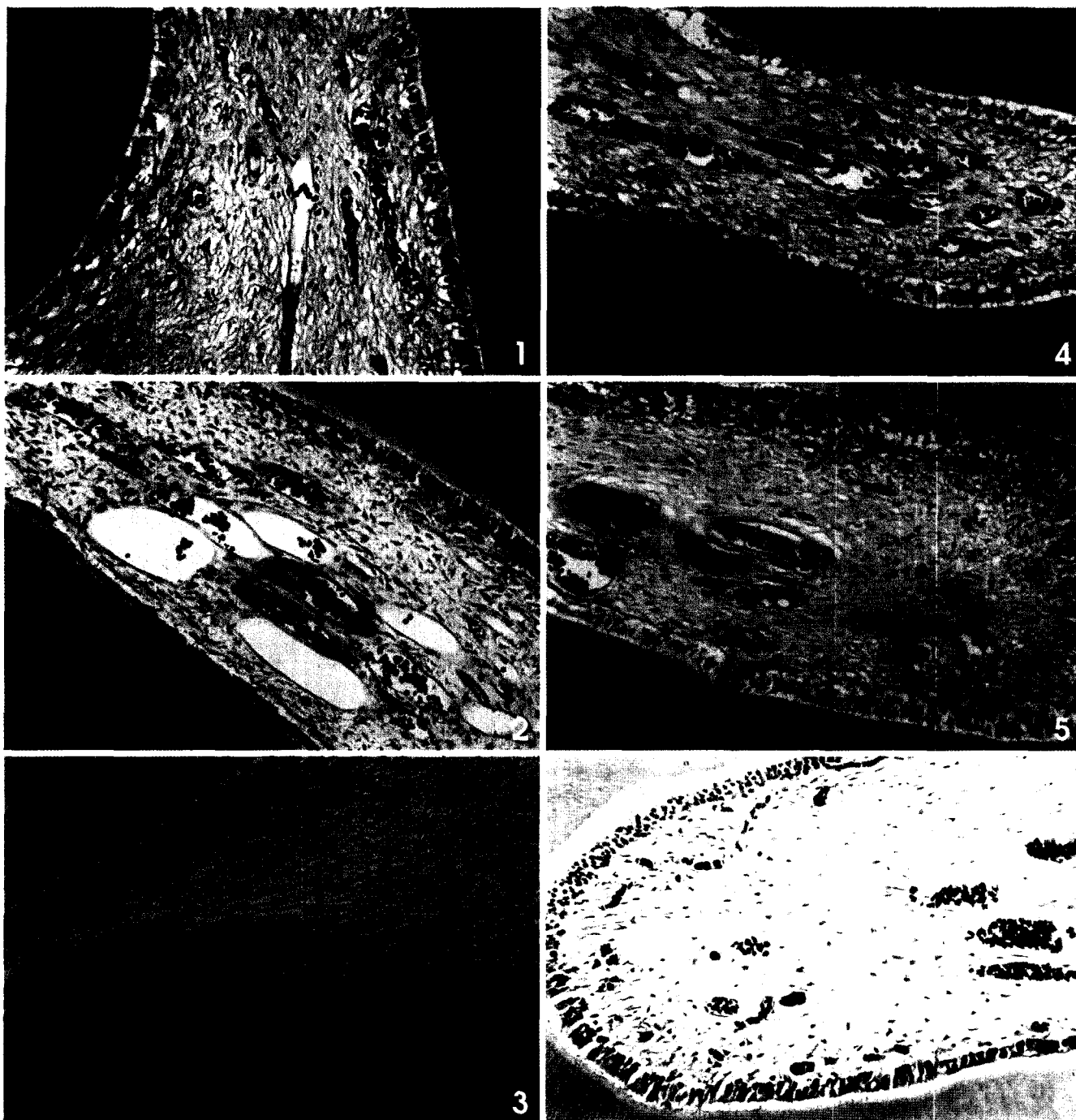


Fig. 1. Photomicrograph showing normal dental pulp tissues which is composed of well arranged odontoblasts vertical to the dentin surface in the control group. (H-E staining, original magnification $\times 100$)

Fig. 2. Photomicrograph showing many dilated blood vessels in the pulp tissues at 21days after diabetic state. (H-E staining, original magnification $\times 100$)

Fig. 3. Photomicrograph showing no changes of the pulp tissues at 3 days after irradiation. (H-E staining, original magnification $\times 100$)

Fig. 4. Photomicrograph showing irregular arrangement of the odontoblasts which has many vacuoles at 14 days after irradiation. (H-E staining, original magnification $\times 100$)

Fig. 5. Photomicrograph showing loss of continuity of odontoblastic layer and many newly formed fibroblasts in the pulp tissues at 28 days after irradiation. (H-E staining, original magnification $\times 100$)

Fig. 6. Photomicrograph showing no changes of the pulp tissues at 3 days after irradiation in diabetic state. (H-E staining, original magnification $\times 100$)

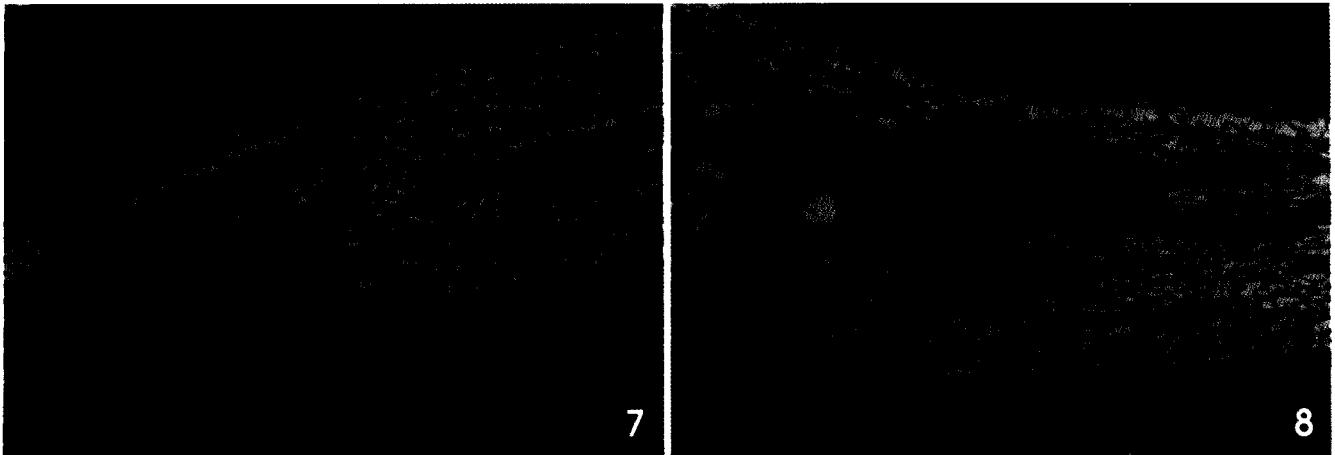


Fig. 7. Photomicrograph showing generalized degenerative changes of the pulp tissues at 7 days after irradiation in diabetic state. (H-E staining, original magnification $\times 100$)

Fig. 8. Photomicrograph showing vacuolated odontoblasts and pulp cells in the degenerated pulp tissues at 28 days after irradiation in diabetic state. (H-E staining, original magnification $\times 100$)

결 과

1. 정상대조군

치수는 상아질 내면에 수직으로 배열된 잘 분화된 상아모세포와 그 하부의 다세포대, 그리고 내부에 성상의 소성 결합조직으로 이루어진 치수조직으로 이루어져 있었다. 또한 치수조직 내에는 작은 모세혈관들이 분포하고 있었다 (Fig. 1).

2. 당뇨유발군

당뇨유발 3일 후까지는 상아모세포나 치수조직 모두에서 정상대조군과 유사한 소견을 보였으나, 당뇨유발 7일 후에는 치수 내 모세혈관이 다수 이완되었고 그 수도 증가하였으며, 당뇨유발 21일 후에 이르러서는 매우 심하게 이완된 혈관이 다수 관찰되었다. 그러나 상아모세포는 실험 전 기간에 걸쳐 뚜렷한 변화를 관찰할 수 없었다 (Fig. 2).

3. 방사선조사군

방사선조사 3일 후까지 상아모세포와 치수조직에서는 정상대조군과 유사한 소견을 보였으나, 방사선조사 7일 후에는 치수조직 내부에서 국소적으로 괴사된 섬유세포들을 관찰할 수 있었고, 상아모세포에서도 공포화 소견을 보였다. 방사선조사 14일 후에는 상아모세포가 심하게 공포화되었고, 불규칙한 배열을 보였으며, 부분적으로 연속성을 상실한 상아모세포층 부위도 관찰되었다. 또한 치수 내에서는 괴사된 섬유질이 관찰되었고, 이완된 모세혈관의 수도 증가하였다. 방사선조사 28일 후에는 불연속 상아모세

포층 사이로 치수세포가 접촉되어 있는 부위가 관찰되었고, 상아모세포는 여전히 심한 공포화 현상을 보이고 있었으나, 치수조직 내에서는 새로 형성된 어린 섬유모세포와 이완된 모세혈관이 다수 관찰되었다 (Figs. 3-5).

4. 당뇨유발-방사선조사군

당뇨유발 및 방사선조사 3일 후까지는 상아모세포나 치수조직 모두에서 정상대조군과 유사한 소견을 보였다. 당뇨유발 및 방사선조사 7일 후부터 치수조직이 전반적으로 변성되었으나, 상아모세포의 공포화 현상은 관찰되지 않았다. 이후 치수조직의 변성은 점차 진행되어 당뇨유발 및 방사선조사 28일 후에는 심하게 변성되었고, 상아모세포 뿐만 아니라 치수세포에서도 공포화 소견이 있었으며, 이완된 모세혈관이 치수 전반에 걸쳐 다수 관찰되었다 (Figs. 6-8).

고 찰

최근 악성 종양의 치료법이 급속히 진보됨에 악성 종양 환자들의 생존기간이 연장되고 있으며, 이에 따라 악성 종양의 치료와 관련되어 환자들의 삶의 질에 영향을 미칠 수 있는 다양한 합병증과 부작용에 대한 관심이 증대되고 있는데, 당뇨병 환자의 방사선치료 시에는 당뇨병으로 인한 모세혈관계 질환에 의한 결합조직의 대사장애가 유발되며,²² 방사선으로 인한 결합조직의 손상, 혈관의 파괴 등이²³ 동반되어 치수조직의 변화가 심화될 것으로 판단된다. 따라서 본 실험에서는 치수조직에 영향을 미치는 국소적 요인 중의 하나인 방사선과 전신적 요인 중 대사장애

질환인 당뇨병에 의한 백서의 치수조직 변화를 관찰하기 위하여, 당뇨유발제인 STZ를 이용하여 백서에 실험적으로 당뇨병을 유발시킨 다음, 치배의 발육을 정지시키는 선량으로 알려진 10 Gy의 흡수선량²⁴을 백서의 두경부에 1회 조사하였다. 본 실험에 이용된 STZ는 인슐린 분비세포인 췌장의 베타세포를 파괴시키는 세포독성 물질로서, alloxan, dithizone 등 다른 당뇨유발제에 비해 간장과 신장에 대한 손상이 적으며, STZ에 의해 유발된 당뇨 백서의 전신대사는 실제 당뇨병 환자의 전신대사와 유사한 것으로 보고되고 있다.^{25,26}

일반적으로 당뇨병 시에 치수조직은 당뇨병에 의한 폐색성 동맥내막염과 더불어 측부순환의 손상과 미약한 미세혈관 분포로 인해 감염이나 괴사의 위험성이 증대되고, 재생능이 저하되며,²¹ 치아우식증이 없는 치아에도 통증을 유발시키는 것으로 보고되고 있다.^{27,28} Greenberg와 Burket²⁸은 원인불명의 치아 통증이 나타나는 경우에는 일단 당뇨병을 의심하여야 하는데, 이는 당뇨병에 의한 치수의 허혈로 인해 치수의 괴사가 간혹 발생되기 때문이라고 하였다.

현재까지 당뇨병에 의한 사람 치수의 병리조직학적 변화에 관한 연구로는 Russell²⁹의 연구 및 Bissada와 Sharawy³⁰의 연구 등이 있으나, 매우 희소하다고 판단된다. Russell²⁹은 15-24년의 비교적 장기간의 당뇨병 병력을 가진 23-39세 사이의 7명 환자와 13명의 정상인을 대상으로 치아우식증이 없는 발거된 치아의 치수를 관찰한 결과, 치수의 모든 혈관에서 혈관병증과 혈관 기저막의 비후가 나타났으며, 이러한 혈관 변화는 치수의 변연부에 비해 중앙부에서 현저하다고 하였다. 또한 치수의 석회화가 당뇨병 환자와 정상인 모두에서 관찰되었으나, 당뇨병 환자에서 낫 형태의 석회화가 좀 더 빈번히 나타난다고 하였다. 따라서 Russell²⁹은 결론적으로 당뇨병 시에는 치수에서 혈관의 변화와 함께 특정 형태의 석회화가 야기된다고 하였다. 한편 Bissada와 Sharawy³⁰는 21명의 당뇨병 환자와 20명의 정상인을 대상으로 치수의 변화를 관찰한 결과, 당뇨병 환자와 정상인 모두의 치수에서는 혈관 변화가 나타나지 않았으나, 당뇨병 환자의 치수에서 무정형의 석회화물이 형성되었고, 치은에서는 혈관강의 협소화가 함께 혈관벽의 비후를 관찰하여, 당뇨병에 의해 치수에서 혈관 변화가 나타나기 위해서는 치은에 비해 좀 더 많은 시간이 필요할 것으로 생각된다고 하였다.

본 실험의 당뇨유발군에서는 당뇨유발 7일 후부터 치수 내 모세혈관이 다소 이완되었고, 그 수도 증가하였으며, 당뇨유발 21일 후에 이르러서는 매우 심하게 이완된 혈관이 다수 관찰되었으나, 상아모세포에서는 실험 전 기간에 걸쳐 뚜렷한 변화가 나타나지 않았다. 따라서 본 실험에서도 당뇨병에 의해 혈관의 변화가 유발되었음을 확인할 수 있었으나, 석회화물의 출현이나 상아모세포의 변화 등 치수조직의 전반적인 변화는 관찰되지 않았는데, 이러한 본 실험

의 결과는 선학들의 연구와 비교해서 실험기간이 상대적으로 짧았기 때문인 것으로 판단되며, 당뇨병이 치수조직에 미치는 영향에 관한 연구는 현재까지도 매우 미미한바, 향후 이에 관한 분자생물학적 연구 등이 추가적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

한편 방사선은 기본적으로 세포의 분열과 혈관에 장애를 유발하는데,³¹ 방사선에 의해 야기되는 치수조직의 변화에 대해, Gowgiel¹⁰은 치수의 섬유화와 위축 및 혈관의 변화가 유발됨을, Koppang³²은 상아모세포의 손상과 함께 dentinal niche가 형성됨을, Horn 등³³은 치수 혈관의 확장, 치수의 섬유화와 초자화 및 골양 상아질이 형성됨을, Selak 등³⁴은 치수의 광범위한 출혈과 혈관 내막의 부종을 동반한 혈관 확장이 유발됨을 각각 연구보고한 바 있으며, Donohue와 Perreault³⁵는 치수에서 관찰되는 이영양성 석회화와 방사선조사 후에 관찰되는 혈관분포의 감소는 치수조직의 생활력 감소를 나타내는 것이라고 하였다. 따라서 방사선을 조사받은 치수조직은 임상적으로 감염이나 외상에 대한 치수 반응에 장애가 유발되는 것으로³⁶ 알려져 있다.

본 실험의 방사선조사군에서도 방사선조사 7일 후부터 치수조직 내부에서 국소적으로 괴사된 섬유세포들과 상아모세포의 공포화 현상이 관찰되기 시작하여, 실험시일이 경과됨에 따라 치수조직의 괴사와 상아모세포의 변성이 뚜렷하였으며, 이완된 모세혈관도 관찰되어 방사선에 의해 치수조직의 변성은 뚜렷하였으나, 골양 상아질이나 석회화물은 나타나지 않았는데, 이는 방사선의 종류와 조사량 및 조사시기 등의 차이에서 기인된 것으로 생각된다. Kalnins³⁷는 혈관의 확장, 혈관내피의 종창 및 교원질의 형성 증가는 방사선조사에 따른 치수 변화의 전형적인 소견이라고 보고한 바 있다.

이에 비하여 본 실험의 당뇨유발-방사선조사군에서는 당뇨유발 및 방사선조사 7일 후부터 치수조직이 전반적으로 변성되기 시작하여 당뇨유발 및 방사선조사 28일 후에는 심하게 변성되었고, 상아모세포 뿐만 아니라 치수세포에서도 공포화 현상이 나타났으며, 이완된 모세혈관이 치수 전반에 걸쳐 다수 관찰되었다. 따라서 당뇨유발-방사선조사군에서는 당뇨유발군이나 방사선조사군에 비하여 치수조직의 변성이 더욱 현저하였는데, 이는 당뇨병으로 인한 모세혈관계 질환에 의한 결합조직의 대사장애 등에 의한 치수조직의 변성과 더불어 방사선으로 인한 혈관장애와 결합조직의 재생장애가 치수조직의 변화를 심화시킨 결과로 판단된다.

이상의 실험결과, 당뇨병은 치수조직의 혈관변화를 야기시켰으며, 추가적인 방사선조사에 의하여 치수조직의 전반적인 변성이 유도되었으나, 치밀한 무기질로 이루어진 치아조직에 의해 둘러싸인 치수조직의 변화가 방사선조사에 의한 치근단조직의 손상으로 인한 이차적인 손상일 가능

성도 배제할 수 없다고 생각된다. 그러나 본 실험에서는 이러한 치수조직의 변화를 광학현미경을 이용하여 세포의 형태 변화만을 관찰한 것으로서, 향후에는 이러한 요인들로 인한 치수조직의 변화를 명확히 밝히기 위해 미세혈관 조영술을 이용하여 치수조직 및 치근단조직의 혈관 변화에 대한 상세한 연구와 더불어 분자생물학적 수준의 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Bruce KW, Stafne EC. The effect of irradiation on the dental system as demonstrated by the roentgenogram. *J Am Dent Assoc* 1950; 41 : 684-9.
- Brown WE Jr. Oral manifestations produced by early irradiation: report of a case. *J Am Dent Assoc* 1949; 38 : 754-7.
- Niebel NH, Neenan EW. Dental aspects of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1957; 10 : 1011-24.
- Bond WR, Matthews JL, Finney JW. The influence of regional oxygenation on osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967; 23 : 99-113.
- Stern MH, Turner JE, Jett LS, Mincer H, McGinnis JP. Electron microscopic changes in rat parotid and submandibular glands subsequent to total body irradiation with fast neutrons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42 : 620-30.
- Leist M. Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen und des Radiums auf die Zweite Dentition. *Z Stomatol* 1926; 24 : 452-60.
- Burstone MS, Levy BM. The effect of X-radiation on the jaws of mice. *J Dent Res* 1949; 28 : 656-62.
- Dale PP. The effect of X-ray irradiation on the rat incisor. *J Dent Res* 1953; 32 : 117-25.
- Medak H, Weinreb M, Sicher H, Weinmann JP, Schour I. The effect of single doses of irradiation upon the tissues of the upper rat incisor. *J Dent Res* 1952; 31 : 559-74.
- Gowgiel JM. Experimental radio-osteonecrosis of the jaws. *J Dent Res* 1960; 39 : 176-97.
- Frank RM, Herdly J, Philippe E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *J Am Dent Assoc* 1965; 70 : 868-83.
- Kimeldorf DJ, Jones DC, Castanera TJ. The Radiobiology of teeth. *Radiat Res* 1963; 20 : 518-40.
- Colby RA, Kerr DA, Robinson HBG. *Color atlas of oral pathology*. 2nd ed. Philadelphia : JB Lippincott Co; 1961. p. 100.
- Santiago JV, McAlister WH, Ratzan SK, Bussman Y, Haymond MW, Schakelford G, et al. Decreased cortical thickness and osteopenia in children with diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 45 : 845-8.
- Yoon JW. The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 164 : 95-123.
- Liles WC, Kelbanoff SJ. Regulation of apoptosis in neutrophils-Fas track to death? *J Immunol* 1995; 155 : 3289-91.
- Casey JJ. Host defense and infections in diabetes mellitus. In : Rifkin H, Porte Jr D, Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus : theory and practice. 4th ed. New York:Elsevier; 1990. p. 617.
- Witko-Sarsat V, Deschamps-Latscha B. Neutrophil-derived oxidants and proteinases as immuno-modulating mediators in inflammation. *Med Inflamm* 1994; 3 : 257-73.
- Thorstenson J, Falk H, Hugoson A, Olsson J. Some salivary factors in insulin-dependent diabetics. *Acta Odont Scand* 1989; 47 : 175-83.
- Mathiassen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Longterm bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990; 227 : 325-7.
- Tennenberg SD, Finkenauer B, Dwivedi A. Absence of lipopolysaccharide-induced inhibition of neutrophil apoptosis in patients with diabetes. *Arch Surg* 1999; 134 : 1229-34.
- Goodman WG, Hori MT. Diminished bone formation in experimental diabetes. *Diabetes* 1984; 33 : 825-31.
- Pelker RR, Friedlaender GE, Panjabi MM, Kapp D, Doganis A. Radiation-induced alteration of fracture healing biomechanics. *J Orthop Res* 1984; 2 : 90-6.
- Karadžov OM, Sedlecki-Gvozdenović SD, Demajo M, Milovanović OK. The effects of X-ray irradiation of the head region of eight-day-old rats on the development of molar and incisor teeth. *Strahlentherapie* 1985; 161 : 448-52.
- Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin. *Cancer Chemother Rep* 1963; 29 : 91-8.
- Junod A, Lambert AE, Stamffacher W, Renold AE. Diabetogenic action of streptozotocin : relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 1969; 48 : 2129-39.
- Bender IB, Seltzer S, Freedland, JB. The relationship of systemic disease to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963; 16 : 1102-15.
- Greenberg MS, Glick M. *Burket's oral medicine : diagnosis and treatment*. 10th ed. Ontario : BC Decker Inc; 1965. p. 570-5.
- Russell BG. The dental pulp in diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1967; 70 : 319-20.
- Bissada NF, Sharawy AM. Histologic study of gingival and pulpal vascular changes in human diabetics. *Egypt Dent J* 1970; 16 : 283-96.
- Minicucci EM, Lopes SF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leuk Res* 2003; 27 : 45-50.
- Koppang HS. The radiosensitive stages of the rat incisor odontoblast as demonstrated by autoradiography. *Scand J Dent Res* 1973; 81 : 303-14.
- Horn Y, Markitziu A, Ulmanský M. Effects of single versus fractionated doses of X-radiation on incisor in rats. *J Dent Res* 1975; 54 : 378-83.
- Selak I, Seremet M, Milosevic Z. Morphologic changes in the pulp and surrounding structures of the teeth in irradiated animals. *Med Arh* 1993; 47 : 73-5.
- Donohue WB, Perreault JG. The effect of X-ray irradiation on the growth of the teeth and jaws in kittens. *Arch Oral Biol* 1964; 9 : 739-50.
- Beumer J, Curtis T, Harrison RE. Radiation therapy of the oral cavity : sequelae and management. *Head Neck Surg* 1979; 1 : 301-12.
- Kalnins V. The indirect effect of X-ray irradiation on the dental pulp of the dog. *J Dent Res* 1954; 33 : 389-99.